



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA

**IMPACTO DE UNA VACUNA
PARCIALMENTE EFICAZ EN LA
TRANSMISIÓN DE UNA
ENFERMEDAD CONTAGIOSA**

Septiembre 2018

Autora: Itsaso Losantos García

Tutora: María Jesús López Herrero

Agradecimientos

Quisiera agradecer a varias personas la ayuda que me han prestado en la realización de este Trabajo de Fin de Máster. Entre ellas, y en primer lugar, a mi directora, María Jesús López Herrero, por todo lo que me ha enseñado, por toda la confianza que ha depositado en mí y por todo el apoyo que me ha proporcionado, incluso en los peores momentos.

Gracias a la nueva gente que he conocido en Madrid, a mis compañeros de baile, por mostrarme que siempre hay tiempo para sacar una sonrisa y sentirte libre. Vosotros habéis hecho que los peores momentos hayan sido más amenos.

A los profesores de máster, por su educación y empeño en formarme tanto profesional como personalmente.

A mis amigas, por estar en las buenas y en las malas, por tener las palabras adecuadas para cada momento, por dedicarme momentos de risas y amor cuando más lo necesitaba y por hacer que la escritura de este trabajo haya sido más llevadera.

Y por último, a mis padres y a mi hermana, por apoyarme en todo momento, por abrirme las puertas del mundo y por no dejar que me rinda jamás. Han sido un apoyo incondicional a pesar de la distancia.

Todas las personas que han sido mencionadas han colaborado en la realización de este trabajo ya sea directamente o transformando los días en momentos únicos. Cada página tiene una parte de vosotros.

Índice general

Resumen y objetivos	v
1. Introducción	1
1.1. Preliminares	1
1.2. Marco teórico	3
2. Modelos epidemiológicos y medidas de transmisión	5
2.1. Modelos epidemiológicos	5
2.2. Modelo SIS	8
2.2.1. Enfoque determinista	9
2.2.2. Enfoque estocástico	9
2.3. Medidas de transmisión	10
3. Modelo SIS con vacunación parcialmente eficaz	15
3.1. Modelización	17
3.2. Cálculo de la distribución estacionaria	20
3.3. Transmisión de la enfermedad	21
3.3.1. Número reproductivo exacto	21
3.3.2. Número de transmisión poblacional	27
4. Ilustración numérica de los resultados teóricos	31
4.1. Trayectorias de simulación	31
4.2. Distribución estacionaria	34
4.3. Número reproductivo exacto	36
4.4. Número de transmisión poblacional	39
5. Conclusiones	43
6. Anexos	45
6.1. Detalles analíticos	45
6.1.1. Distribución estacionaria	45
6.1.2. Función de masa de R_{e0} cuando tomamos $v_0=0$	46
6.1.3. Función de masa de R_p cuando tomamos $v_0=0$	46
6.2. Códigos de programación en R	47
Bibliografía	51

Resumen y objetivos

Entre los grandes obstáculos que han tenido que superar los seres humanos se encuentran las epidemias, pues enfermedades como la peste negra, el cólera o el sida han sido las causantes de muchas muertes a lo largo de la historia. El estudio matemático de estas epidemias dio lugar a los modelos epidemiológicos. Existen dos enfoques mediante los que estudiar estos modelos, el determinista y el estocástico. Mientras el enfoque determinista se basa en realizar la modelización mediante sistemas de ecuaciones diferenciales, el enfoque estocástico realiza la modelización utilizando procesos estocásticos. En cualquier caso, disponemos de ciertas medidas de transmisión que nos permiten evaluar la expansión de la epidemia. Estas medidas son el factor de reproducción básico, el número reproductivo exacto y el número de transmisión poblacional.

El objetivo principal de este trabajo es el estudio estocástico markoviano de una epidemia que se desarrolla en una población controlada y a la que se ha aplicado una política de vacunación parcial. Se persigue alcanzar los siguientes objetivos secundarios: analizar la transmisión de la enfermedad a partir de la caracterización de las variables que contabilizan la cantidad de individuos contagiosos por uno o por todos los infectados durante un intervalo de tiempo determinado, y estudiar la influencia de la política de vacunación, teniendo en cuenta que dicha vacuna es parcialmente eficaz.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Preliminares

A lo largo de su vida, el ser humano se ve afectado por amenazas tanto internas como externas. Una de las amenazas externas contra la que ha tenido que luchar, desde hace mucho tiempo atrás, es la de las epidemias. Desde la difteria, una de las enfermedades infantiles más temidas, que fue responsable del fallecimiento de 10.000 vidas al año en Estados Unidos en los años 1920. Pasando por la poliomielitis, que se llevó consigo la vida de miles de niños en 1940-1950. Incluso el sarampión supuso un gran número de muertes en determinado momento.

Si en los años 50 se hubiera tenido conocimiento de la evolución que iban a tener las vacunas, los padres se hubieran sorprendido al saber que las generaciones futuras estarían protegidas de muchas de las enfermedades que, en ese momento, se cobraban tantas vidas.

A pesar de que el desarrollo de las vacunas ha sido crucial para la protección de los seres humanos, su descubrimiento es bastante reciente. En 1796, Edward Jenner observó que algunas mujeres que ordeñaban vacas, parecían estar protegidas de la viruela al haber sufrido ya la infección del virus. Para comprobar esta hipótesis, realizó un experimento raspando el brazo de un niño. Primero lo hizo raspando material de una llaga de viruela de las mujeres que ordeñaban, luego repitió el experimento agregando una pequeña cantidad de viruela. Como era de esperar, el procedimiento inmunizó al niño contra la mortal infección.

Aunque este hecho inició el largo camino de las vacunas, no fue, hasta 100 años más tarde, cuando se realizó el siguiente avance importante. Esta vez a manos del Dr. Louis Pasteur, quién demostró que una enfermedad podía evitarse infectando a los humanos con gérmenes debilitados.

A mediados del siglo XX ya se había obtenido un progreso regular de las vacunas. Hoy en día, las vacunas son uno de los grandes éxitos de la medicina. A raíz de su descubrimiento y evolución, se ha conseguido erradicar o disminuir las cifras de fallecimientos en gran parte de las enfermedades infecciosas. Por ejemplo, la viruela fue erradicada en 1977 a nivel mundial y la poliomielitis se eliminó del hemisferio occidental en 1991. Otro ejemplo es el de la difteria, que pasó de causar 12.230 muertes en Estados Unidos en el año 1921, a registrarse

solo un caso de esta el año 1998. Para más información, ver [8, 9].

A lo largo del trabajo vamos a tomar el ejemplo de una enfermedad contagiosa para poder representar los resultados de una manera más intuitiva. La enfermedad que vamos a tratar es la difteria. Esta es una enfermedad altamente contagiosa que, a lo largo de la historia, ha sido una de las enfermedades infantiles más temidas, siendo hoy en día una de las enfermedades cuya incidencia ha disminuido gracias a la vacuna. Antes de que los programas de inmunización entraran en vigor, la difteria llegó a matar al 80 % de los niños menores de 10 años durante sus frecuentes brotes en Nueva Inglaterra, entre 1735 y 1740. En la década de 1920, entre 100.000 y 200.000 casos de difteria eran registrados en EE.UU, produciendo entre 13.000 y 15.000 muertes anuales.

Según los datos del Centro Nacional de Epidemiología, sabemos que la vacunación de esta enfermedad ha sido eficaz, pese a no haberse aplicado al 100 % de la población.

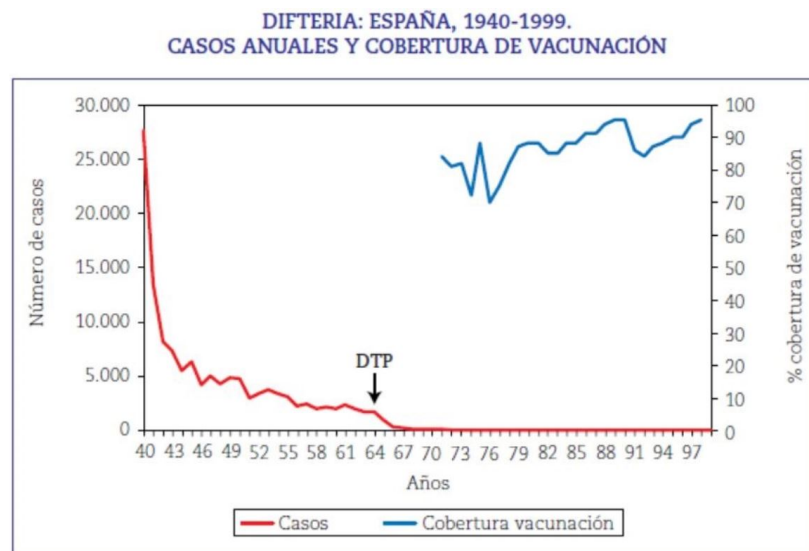


Figura 1.1: Fuente: Centro Nacional Epidemiología, Ministerio de Sanidad y Consumo.

Como se puede observar en la Figura 1.1, en el momento en el que las vacunas comenzaron a usarse se produjo un descenso en los casos de difteria en España. Es por eso que se aconseja vacunar a todos los niños contra esta enfermedad. En el caso de los adultos, se recomienda recibir un recordatorio cada 10 años. Esto se debe a que, a lo largo del tiempo, la vacuna va perdiendo su efecto y se puede volver a estar en riesgo de contagio.

Hoy en día, la vacuna de la difteria tiene una eficacia del 97 % y su contagio se produce, generalmente, a causa del contacto con otro enfermo de difteria, es decir, rara vez se va a producir un contagio por una causa externa. Ver [10] para más información acerca de la difteria.

A pesar de los progresos que se acaban de mencionar, en campos de refugia-

dos [13] y en algunos países en situación difícil [11, 12], se están dando casos de difteria. Es por esto que las poblaciones que vamos a tomar a lo largo de la memoria no van a ser muy grandes, para poder representar lo que podría suceder, por ejemplo, en un campo de refugiados.

1.2. Marco teórico

Los procesos de Markov permiten estudiar la evolución de una variable, con el fin de pronosticar el estado futuro de la misma. Es por eso que dichos procesos son muy importantes en el ámbito de la epidemiología. El estudio que se va a llevar a cabo se basa en un estudio en tiempo continuo de la evolución de una epidemia. Esta evolución se representa matemáticamente con ayuda de los procesos estocásticos. A continuación se van a presentar una serie de definiciones y resultados relacionados con dichos procesos y específicamente con las cadenas markovianas. En [6] se puede encontrar una introducción detallada a los procesos estocásticos.

Vamos a comenzar definiendo los procesos estocásticos.

Definición 1.2.1. Un **proceso estocástico** es un conjunto de variables aleatorias $\{X(t), t \in T\}$ definidas en un espacio de probabilidad que dependen de un parámetro temporal.

Según como esté definido el espacio temporal T , se puede distinguir entre dos tipos de procesos estocásticos, los discretos y los continuos.

Definición 1.2.2. Un proceso estocástico **discreto** ocurre si $T = \{t_1, t_2, \dots\}$, es decir, si T toma valores determinados. Por el contrario, si $T = [0, t]$, es decir, T es un intervalo de tiempo, se dice que el proceso que se estudia es **continuo**.

Definamos ahora el espacio de estados para un proceso estocástico cualquiera.

Definición 1.2.3. El **estado** de un proceso, es un conjunto de variables que permiten predecir la evolución de dicho proceso, a partir de la situación inicial. Por consiguiente, el **espacio de estados** S , es el espacio de todos los posibles valores de estado del proceso.

La propiedad que se muestra a continuación es conocida como la Propiedad Markoviana y tanto su nombre, como el de las cadenas de Markov, viene del matemático ruso Andrei Andreyevich Markov. Fueron diversas las influencias que tuvo Markov sobre las matemáticas, pero su aportación más conocida son las cadenas de Markov, la cual permitió realizar grandes progresos en el campo de los procesos estocásticos.

Definición 1.2.4. Sea $\{X(t), t \geq 0\}$ un proceso estocástico en tiempo continuo que toma valores en un conjunto numerable S . Se dice que el proceso es

una cadena de Markov en tiempo continuo si $\forall s, t \geq 0$ y $\forall i, j, x_u \in E$ con $1 \leq u \leq s$ se cumple que

$$P(X_{t+s} = j | X_s = i, X_u = x_u) = P(X_{t+s} = j | X_s = i), \quad \forall t > 0.$$

En otras palabras, una cadena de Markov de tiempo continuo es un proceso estocástico que verifica que la probabilidad condicional de un futuro estado en el tiempo $t+s$, dado el estado actual en el tiempo s y todos los estados pasados, depende únicamente del estado presente y es independiente del pasado.

Vamos a denotar la función de masa asociada a cada variable aleatoria $X(t)$ de la siguiente manera:

$$p_i(t) = P(X(t) = i), \quad i \geq 0, \quad \forall t \geq 0.$$

Se puede definir también la probabilidad de transición de un estado a otro. Esta probabilidad la denotamos por $p_{ij}(t)$ y la definimos como la siguiente probabilidad condicionada:

$$p_{ij}(t) = P(X(t+u) = j | X(u) = i)$$

esto es, la probabilidad de que se pase al estado j en el tiempo $t+u$, sabiendo que en el instante u el proceso estaba en el estado i .

Puede ocurrir que las probabilidades de transición $p_{ij}(t)$ de una cadena de Markov no dependan del instante de tiempo u , es decir, que la probabilidad de pasar de i a j sea la misma en cada instante de tiempo u . En ese caso se dice que la cadena es homogénea. A partir de ahora supondremos que las cadenas con las que trabajamos son homogéneas.

Los tipos de estados que se pueden dar y el tipo de cadenas que se pueden obtener dependiendo de los estados que la formen son análogos a los definidos para cadenas de Markov en tiempo discreto.

Para estudiar las propiedades a largo plazo de las cadenas de Markov, nos basamos específicamente en las cadenas de Markov ergódicas. En este tipo de cadenas se puede ir de un estado i a un estado j en un determinado periodo de tiempo, aunque el estado j no sea inmediatamente accesible desde el i , es decir, tiene la libertad de ir de un estado a cualquier otro en un cierto tiempo. Esto nos puede llevar a pensar que existen condiciones de estado estable. Por lo tanto, las probabilidades, a medida que avance el tiempo, van a tender a converger a un cierto valor estacionario.

Capítulo 2

Modelos epidemiológicos y medidas de transmisión

El objetivo de este segundo capítulo es introducir los modelos matemáticos que se usan con más frecuencia en epidemiología y las medidas de transmisión que se conocen para estos modelos. Para ello, comenzaremos describiendo los modelos epidemiológicos más conocidos, después mostraremos los tipos de enfoque desde los cuales se puede llevar a cabo su estudio y, por último, se introducirán las medidas que sirven para analizar la transmisión de una enfermedad.

En la introducción a los modelos epidemiológicos se mostrarán cuales son los elementos o factores más relevantes que afectan, de forma diferente, a cada una de las enfermedades. También se distinguirán los posibles grupos a los cuales pueden pertenecer los individuos según el estado de la enfermedad en el que se encuentren y se verán algunos de los modelos más conocidos.

Cuando se defina el modelo SIS, se indicará cuales son las subpoblaciones que interactúan en este modelo y de qué manera lo hacen. Se verá también cuál es la diferencia entre llevar a cabo el estudio de manera determinista o bajo un enfoque estocástico. Una de las grandes diferencias es que, dependiendo del tipo de estudio, las medidas de transmisión que se utilizan son diferentes, como veremos en el último apartado del capítulo, en el caso determinista se tiene el factor de reproducción básico. En el caso estocástico, si bien también se utiliza la medida anterior, recientemente se han estudiado dos nuevas medidas, R_{e0} y R_p , definidas como el número reproductivo exacto y en número de transmisión poblacional respectivamente.

2.1. Modelos epidemiológicos

Poder entender como evoluciona una población, cuando se encuentra bajo la influencia de una infección o epidemia, ha sido una cuestión de gran interés entre los científicos. El objetivo de los modelos epidemiológicos es precisamente ese, poder comprender la evolución de la enfermedad en una población, depen-

diendo de la situación que se tenga en cada momento. Además de ayudar a una mejor comprensión, también proporcionan relaciones entre subgrupos que no son obvias a simple vista y ayudan a entender la expansión de una enfermedad infecciosa a través de una población bajo diferentes escenarios.

Son varios los factores que afectan a una enfermedad y hacen que el estudio de cada una de ellas se lleve a cabo de una manera diferente. Entre estos factores se encuentran la manera en la que la enfermedad se transmite, los agentes infecciosos, la población que se ve afectada y los posibles estados que puede experimentar un individuo.

- **La manera en la que la enfermedad se transmite.** No hay una única manera de transmitir una enfermedad. Hay enfermedades que se transmiten a través de los animales, como puede ser la rabia; otras que se transmiten mediante el contacto directo con un individuo infectado, como el caso de las enfermedades de transmisión sexual; y otras que se transmiten de forma indirecta a través de agentes intermediarios que han sido infectados, como por ejemplo la fiebre tifoidea o el cólera.
- **Los agentes infecciosos.** Se trata de microorganismos que son capaces de generar una infección o una enfermedad infecciosa e influyen en cada uno de los estados por los que pasan los individuos expuestos. Cabe destacar que hasta 1870 no se aceptó la teoría que afirma que los microorganismos causan enfermedades. En 1864, Pasteur se encargó de demostrar que los microbios no se generan de manera espontánea. Esta demostración también apoyó la Teoría Germinal de las Enfermedades, la cual afirma que los microorganismos vivos son la causa de muchas enfermedades.
- **La población que se ve afectada.** Esta depende de las características que tenga la población. Por ejemplo, si estamos con una población en la que se producen inmigración o emigración o si tenemos en cuenta, o no, los nacimientos y las muertes.
- **Los posibles estados que puede experimentar un individuo.** Los posibles estados que se pueden experimentar son los siguientes:
 - Susceptibles (S). Todos aquellos individuos que no padecen la enfermedad pero están en riesgo de padecerla.
 - Expuestos (E). Son aquellos individuos que están infectados pero todavía no son infecciosos.
 - Infectados (I). Los individuos que están enfermos y son capaces de contagiar a cualquier individuo susceptible.
 - Resistentes o recuperados (R). Aquellos individuos que son resistentes a la enfermedad ya sea por haberla superado o por estar vacunados.

- Individuos con inmunidad pasiva (M). Son individuos que por alguna razón están inmunizados sin haber hecho nada al respecto. Un ejemplo pueden ser los recién nacidos que están protegidos de algunas enfermedades gracias a los anticuerpos que les transfiere la madre.

A continuación se muestran algunos de los modelos epidemiológicos más frecuentes:

- (i) SIR. Este modelo se utiliza para estudiar la evolución de enfermedades inmunizantes, es decir en las que, concluida la enfermedad, el individuo pasa a ser resistente, es decir, no puede volver a enfermarse. Un ejemplo de enfermedad que sigue este modelo es la varicela, una vez la pasas no puedes volver a infectarte. El grupo de susceptibles serían las personas que no han pasado la varicela, el de infectados serían los que están enfermos de varicela y los resistentes, todas aquellas personas que la hayan pasado.
- (ii) SIS. Este modelo se usa cuando no existe ningún tipo de inmunización post enfermedad. Una vez te curas vuelves a estar en peligro de infectarte. Por ejemplo, si tomamos la amigdalitis, el grupo de susceptibles lo formarían tanto los que no han enfermado como los que ya se han recuperado, y el grupo de infectados estaría formado por los enfermos de amigdalitis.
- (iii) SIRS. Extensión del modelo SIR, donde los individuos recuperados pierden la inmunidad y vuelven a ser susceptibles.
- (iv) SEIS. Aparece la clase de individuos expuestos E, en los que la enfermedad se encuentra en un período de incubación durante el cual no pueden infectar a otros. Además, los infectados, una vez se han recuperado, vuelven a ser susceptibles.
- (v) SEIR. Análogo al anterior caso pero esta vez, una vez pasa la enfermedad, el individuo es resistente a la misma. Un ejemplo para este caso particular es la gripe, la cual tiene un período de incubación entre 1 y 4 días. Se sabe que tras pasar una gripe, no se puede volver a contraer una gripe de la misma cepa, por lo tanto, al pasar la gripe, uno se convierte en resistente.
- (vi) MSIR. Se tiene en cuenta una nueva clase de individuos M, formada por los niños nacidos con inmunidad pasiva que, tras un tiempo, la pierden y entonces son susceptibles de padecer la enfermedad.
- (vii) MSEIR. Modelo derivado del MSIR, en el cual existe un período de latencia entre el de susceptibilidad y el infeccioso.
- (viii) MSEIRS. Similar al MSEIR, pero donde la inmunidad en la clase R es temporal y los individuos acaban retornando a susceptibles.

2.2. Modelo SIS

A lo largo de esta memoria vamos a estudiar la dinámica de enfermedades, como la difteria, basándonos en un modelo SIS que tendrá en cuenta la protección de una vacuna y una fuente externa de infección.

Supongamos que tenemos una población finita, aislada y de tamaño fijo, es decir, no se van a producir nacimientos ni muertes durante el estudio. Clasificaremos a los individuos en dos categorías: susceptibles, aquellos individuos que no padecen la enfermedad, e infectados, aquellos que están infectados. Vamos a suponer también que los individuos no tienen preferencias al relacionarse entre ellos, por lo que cualquier individuo tiene la misma probabilidad de interactuar con cualquier otro. Sabemos que un susceptible se infecta al estar en contacto con un infectado y que cuando un infectado se recupera se convierte en susceptible. Lo que añadiremos en nuestro caso particular es que existe una protección temporal debida a la vacuna y que pueden existir contactos de los individuos de la población con otros que no pertenecen a la misma.



Figura 2.1: Diagrama del modelo SIS.

Antes de introducirnos en este caso particular, es necesario describir el modelo SIS y todo lo que este conlleva. Para empezar, existen dos enfoques a través de los cuales se estudian los modelos matemáticos epidemiológicos: el determinista y el estocástico.

Mientras que el método determinista resuelve el problema mediante ecuaciones diferenciales y supone que se pueden controlar todos los factores que intervienen en el estudio de un fenómeno y, de esta manera, se pueden obtener resultados exactos, el método estocástico utiliza los procesos estocásticos para resolver el problema y supone que no es posible controlar todos los factores que intervienen, si no que hay algunos factores aleatorios que van a estar afectando al fenómeno estudiado, de manera que los resultados que se obtienen no son únicos.

Por lo tanto, partiendo de unos datos iniciales, un método determinista obtendrá siempre los mismos resultados, mientras que utilizando un enfoque estocástico los resultados van a variar cada vez que se resuelva el problema.

Sabiendo que, en el modelo SIS, los subgrupos que intervienen son el de infectados (I) y el de susceptibles (S), veremos, a continuación, como se hace el estudio de este modelo desde ambos enfoques.

2.2.1. Enfoque determinista

Supongamos que tenemos una población de tamaño constante, N . Vamos a representar por $I(t)$ y $S(t)$, respectivamente, el número de infectados y susceptibles presentes en la población en cada instante de tiempo t . En el modelo epidémico SIS existe una única variable aleatoria independiente, debido a que la población siempre está formada por una cantidad constante de individuos. Las restricciones que tiene que cumplir el modelo, para este caso, son las que se plantean a continuación:

- (i) Los susceptibles se contagian al mantener contacto con los infectados.
- (ii) Cuando los infectados se curan vuelven a estar en riesgo de contagio.

Denotamos por β la tasa de interacción o contagio y por γ la tasa de recuperación para los infectados. El sistema de ecuaciones que representa este problema es:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) + \gamma I(t) \\ \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \end{cases}$$

Para poder resolver este sistema, se deben tener en cuenta unas condiciones iniciales, estas son las condiciones que se van a tomar:

$$S(0), I(0) > 0,$$

$$S(t) + I(t) = N \quad \forall t \geq 0,$$

donde $S(0) > 0$ indica que el número de individuos susceptibles tiene que ser mayor que 0 en el primer instante, $I(0) > 0$ indica que el número de infectados iniciales tiene que ser mayor que cero o, dicho de otra forma, se comienza con algún individuo infectado, y $S(t) + I(t) = N \quad \forall t \geq 0$ indica que la población es constante a lo largo del tiempo. Esto tiene sentido ya que estamos ante una población cerrada, no hay nacimientos ni muertes. Luego el número de personas que forman la población tiene que ser la misma a lo largo del tiempo.

2.2.2. Enfoque estocástico

Los modelos epidémicos estocásticos definidos mediante procesos de Markov continuos vienen dados en una escala de tiempo continua, $t \in [0, \infty]$.

Supongamos que partimos de una población cerrada de tamaño N , entonces los individuos se clasifican según su estado en infectados o susceptibles. En cada instante $t \geq 0$, $S(t)$ e $I(t)$ que representan, respectivamente, la cantidad de individuos susceptibles e infectados, son variables aleatorias discretas tales que:

$$S(t), I(t) \in \{0, 1, \dots, N\}$$

con $S(t) + I(t) = N$.

En este tipo de modelo, los individuos que se recuperan no se vuelven inmunes a la enfermedad si no que, una vez recuperados, vuelven a estar en peligro de

contagiarse. Es por esto que el modelo SIS aporta una representación exacta de las dinámicas de población que se tienen para algunas bacterias y para enfermedades de transmisión sexual. Podemos observar que cuando $I(t) = 0$ el brote epidémico se da por concluido, por lo tanto, la evolución de la epidemia se puede modelizar como los procesos de nacimiento-muerte $\{I(t), t \geq 0\}$ en el espacio de estados $S = \{0, 1, \dots, N\}$. La tasa de nacimiento viene dada por $\lambda_i > 0$, para $1 \leq i \leq N - 1$, y la de mortalidad viene representada mediante $\mu_i > 0$, para $1 \leq i \leq N - 1$.

El modelo epidémico SIS estocástico se basa en la elección de

$$\lambda_i = \beta_i \equiv \frac{\beta}{N} i(N - i), \quad 0 \leq i \leq N, \quad (2.1)$$

$$\mu_i = \gamma_i \equiv \gamma i, \quad 0 \leq i \leq N, \quad (2.2)$$

donde β representa la tasa de interacción o infección y γ es la tasa de recuperación.

Un libro en el que se puede encontrar un desarrollo más amplio de estos modelos en tiempo continuo es [1].

Distribución estacionaria

En el modelo SIS markoviano, con tasas (2.1) y (2.2), hay una probabilidad del 100 % de que la enfermedad se extinga, por lo que la distribución estacionaria es degenerada, con un único punto de masa. Lo que puede ocurrir es que pase mucho tiempo hasta que la enfermedad llegue a extinguirse. En esta situación sería de interés encontrar una descripción probabilística de la composición de la población previa a la desaparición del patógeno. Esto es lo que se conoce como distribución cuasi-estacionaria.

Sin embargo, para nuestro caso particular, que es un caso especial del proceso de nacimiento-muerte de Markov, la distribución estacionaria es bien conocida [2]. Dadas las tasas de infección y recuperación para el estado i , λ_i y μ_i respectivamente, la distribución estacionaria $\{p_k, k = 0, 1, \dots, N\}$ viene dada por

$$p_0 = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^N \frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i}},$$

$$p_k = p_0 \frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{k-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_k} \quad \text{para } k = 1, 2, \dots, N$$

Esta distribución nos servirá más tarde para poder determinar la distribución estacionaria de un modelo con vacunación e infección externa.

2.3. Medidas de transmisión

Son varias las medidas que se emplean para evaluar la transmisión de una enfermedad a lo largo del tiempo. Una de las más conocidas y utilizadas es la

medida R_0 , o factor reproductivo básico, que viene definido como el número promedio de infecciones que genera el único infectado de una población de susceptibles, a lo largo de su período infeccioso. Es decir, el número medio de infectados producidos por un único individuo enfermo en una población susceptible.

Esta medida es utilizada tanto para describir la gravedad de una enfermedad como para diseñar políticas de control de epidemias. En el caso de los modelos deterministas R_0 es suficiente para conocer el comportamiento que tendrá la enfermedad. Cuando R_0 es menor que 1 la infección se erradica tras un período de tiempo. Sin embargo, si R_0 es mayor que 1 la infección puede llegar a ser endémica y permanecer en la población. Por lo general, cuanto mayor es R_0 , más difícil resulta controlar la epidemia. El factor reproductivo básico está relacionado con muchos factores, como pueden ser la duración del período infeccioso, el número de susceptibles que pueden ser contagiados en cada momento, la probabilidad de transmisión, los contactos que se producen con una persona contagiada en un periodo de tiempo determinado o la probabilidad de que un sujeto infectado sea contagioso.

Por eso es de gran importancia tener conocimiento sobre esta medida, para poder controlar la epidemia o, por lo menos, tener las herramientas necesarias para poder hacerle frente. Aunque a primera vista parece una buena medida para calcular la transmisión de una enfermedad, R_0 tiene una gran limitación, y es que, en muchas ocasiones, lo que se denomina por R_0 es solamente un umbral, no el número promedio de infecciones que se pueden generar a partir de un individuo.

Para el modelo clásico descrito por las tasas (2.1) y (2.2), R_0 se representa de la siguiente forma:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$$

De esta manera, estaremos ante una epidemia siempre que $\beta > \gamma$, es decir, si la enfermedad se propaga de manera rápida, a mayor velocidad que la recuperación.

En la figura 2.2, tomando información también de [7], se muestra una gráfica con los valores de R_0 para algunas enfermedades contagiosas.

Como se puede apreciar, el sarampión y la tos ferina tienen un número de reproducción básico superior al del resto de enfermedades. El número de reproducción oscila entre 12 y 18 para las dos primeras enfermedades, lo que significa que un individuo, durante su periodo infeccioso, puede contagiar entre 12 y 18 personas. Sin embargo, en el caso del VIH se puede observar que el número de reproducción básico está entre 2 y 5, es decir, un infectado de VIH contagia entre 2 y 5 personas durante su periodo infeccioso.

A pesar de que el valor del R_0 es menor para el caso del VIH, se sabe que esta enfermedad es más grave que el sarampión, pues el VIH es una enfermedad crónica, no existe cura para ella ni se puede prevenir con vacunas. Lo que

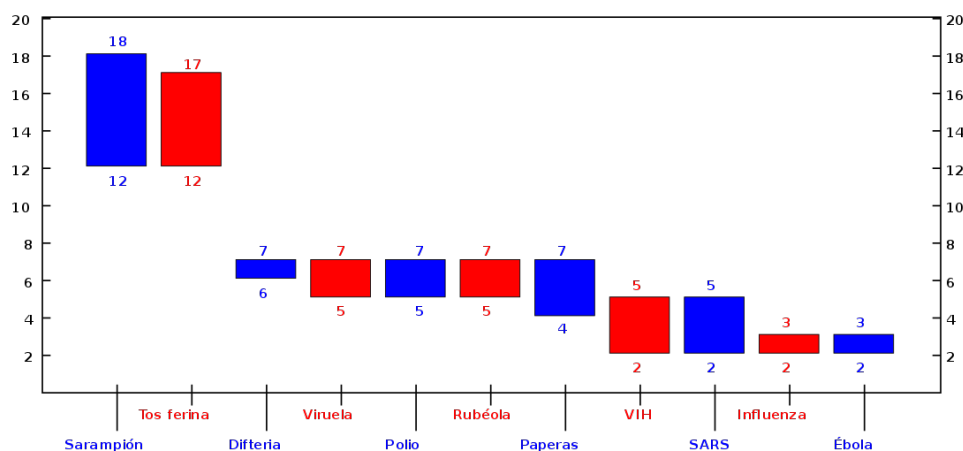


Figura 2.2: R_0 de enfermedades.

muestra que R_0 no mide la peligrosidad o gravedad de la enfermedad, solo la expansión.

A continuación se va a mostrar un método para obtener el valor del factor de reproducción básico.

Este método se aplica en el contexto determinista. Fue H. Rietze, en 1996 y con ayuda de las funciones de supervivencia, el primer científico en realizar un cálculo detallado de esta medida. Para ello, se considera una población grande y se toma $F(a)$ como la probabilidad de que un infectado siga estando infectado durante un periodo de tiempo a . Ahora se define $b(a)$ como el número de infecciones que genera un individuo infectado por unidad de tiempo, cuando el que infecta ha estado infectado al menos un periodo de tiempo a . Dada esta descripción se puede obtener R_0 de la siguiente manera

$$R_0 = \int_0^{\infty} b(a)F(a)da.$$

Dado que esta definición es bastante general, puede ser aplicada a un gran número de enfermedades. Sin embargo, hay enfermedades en las que la infección se puede producir por un factor externo que se debería tener en cuenta incluyéndolo en la expresión.

A pesar de que R_0 es una medida fundamental en la epidemiología, hay ocasiones en las que los resultados que se obtienen son justo los contrarios a los que se esperaban obtener. Es decir, hay casos en los que aunque la medida sea inferior a 1, la enfermedad persiste y viceversa, hay casos en los que la enfermedad se erradica aun siendo la medida mayor que 1.

Como ya se ha mencionado, R_0 se calcula utilizando condiciones y restricciones que dan lugar a un valor aproximado y que lo sobreestiman. Esto se debe a que la medida que se está evaluando toma como nuevo contagio a los que ya han sido infectados con antelación. Se sabe que es más adecuado utilizar este contador cuando se tienen poblaciones grandes. Sin embargo, cuando el tamaño de la población es más reducido, como puede ser en un hospital o en

un campo de refugiados, el valor R_0 lo que hace es sobreestimar la transmisión. Para evitar este problema se deben utilizar otras medidas de transmisión que tengan en cuenta los contagios que son secundarios.

Pasamos ahora a estudiar la expansión desde un enfoque estocástico. En el caso markoviano podemos utilizar otras medidas que representan la evolución de la epidemia. Dos medidas que corrigen esta sobreestimación son el número reproductivo exacto y el número de transmisión poblacional, los cuales denotaremos por R_{e0} y R_p respectivamente. Es decir, estas medidas no tienen en cuenta los contagios secundarios, cosa que R_0 sí hacía. Esta diferencia permite obtener valores mejor ajustados de la propagación de la enfermedad. Estas dos medidas vienen bien detalladas en el artículo [4], en el que se definen y se muestra como obtenerlas para el modelo SIS clásico.

En ese artículo se define R_{e0} como el número de individuos contagiados por un único infectado durante su fase infecciosa.

Hay dos resultados importantes que se pueden obtener numéricamente a partir de esta medida. El primero es

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \overline{R_{e0}} = R_0, \quad (2.3)$$

donde $\overline{R_{e0}}$ representa el valor medio de R_{e0} . Esto significa que, cuando se tiene una población grande, el valor medio del número reproductivo exacto tiende al factor de reproducción básico. Esto da a entender que, cuando se trata de poblaciones grandes, los contactos repetidos que se producen entre dos individuos pierden importancia.

El segundo resultado es el siguiente

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} \overline{R_{e0}} = 1 + \sum_{k=1}^{N-1} \frac{1}{k}. \quad (2.4)$$

Lo que significa que, cuando β , que es la tasa de infección, tiende a infinito la enfermedad es persistente y su erradicación es más difícil. Por lo tanto, el número de infectados, si partimos de que inicialmente tenemos un único infectado, pasaría de 1 a N rápidamente. De los $N-1$ individuos que han sido contagiados, la probabilidad de que el k -ésimo haya sido infectado por contacto directo con el infectado inicial es de $\frac{1}{k}$.

Si partiéramos de una población totalmente infectada, estaríamos ante el caso $I(0)=N$.

La segunda medida que puede usarse para corregir el problema de sobreestimación de R_0 es la medida R_p . El objetivo de este nuevo cuantificador es medir el impacto que tiene una epidemia a nivel global, es por eso que, en este caso, se tienen en cuenta todas las infecciones que se generan durante un determinado periodo de infección.

La variable aleatoria R_p representa el número exacto de contagios que se producen por cualquier individuo infectado, sin diferenciar quién transmite la enfermedad, hasta que se produce la primera recuperación.

Como para esta medida no se etiqueta a ningún individuo, R_p es una medida de transmisión o propagación global de la enfermedad. R_p puede ser definido en el momento en el que aparece la enfermedad, pero también es posible incluir información sobre la cantidad total de individuos infectados en la población, en un momento concreto.

Denotamos por $\overline{R_p} = E[R_p | I(0) = 1]$ a la esperanza de R_p . Nótese que $R_0 \in (0, \infty)$ mientras que $R_p \in (0, N - 1)$. Lo que significa que se mueven en dominios distintos. A pesar de esta diferencia, R_p converge a R_0 cuando el tamaño poblacional crece. Esto es,

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \overline{R_p} = R_0.$$

Por consiguiente, los valores esperados de R_p son similares a R_0 si se tiene un tamaño de población grande.

Capítulo 3

Modelo SIS con vacunación parcialmente eficaz

A lo largo de este capítulo vamos a trabajar con un modelo SIS con vacunación sobre una población cerrada.

La hipótesis que tenemos es que estamos ante una población total que está formada por N individuos, que se pueden caracterizar por su situación frente a una enfermedad contagiosa:

- $I(t)$ es el número de individuos infectados en el instante t .
- $S(t)$ es el número de individuos susceptibles en el instante t .
- $V(t)$ es el número de individuos vacunados en el instante t .

Para todo instante de tiempo $t \geq 0$ se supone que el tamaño de la población es el mismo, es decir, no hay nacimientos ni muertes durante todo el periodo de estudio.

$$N = I(t) + S(t) + V(t), \quad \forall t \geq 0.$$

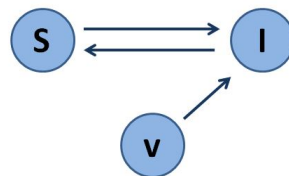


Figura 3.1: Diagrama del modelo SIS con vacunación.

En este caso, dado que se tiene una vacuna parcialmente eficaz, las restricciones que se deben verificar son las siguientes:

- (i) La vacunación no es efectiva al 100 % y puede fallar.
- (ii) El contagio se produce de persona a persona.

- (iii) El número inicial de vacunados es una proporción de la población total. Podríamos expresarlo de manera más matemática como sigue: $V(0) = pN$.
- (iv) La población no está aislada, por lo que pueden presentarse casos de contagio debidos a individuos ajenos a la población.
- (v) Los individuos recuperados no son inmunes a la enfermedad.

Las tasas que hay que tener en cuenta en estos modelos, dadas las restricciones anteriores, son las que mostramos a continuación:

- q = probabilidad de fallo de la vacuna.
- γ = tasa de recuperación de los individuos susceptibles.
- β = tasa que mide el número de interacciones entre sanos y enfermos que dan lugar a un contagio o tasa de contagio.
- ξ = tasa que mide el número de interacciones que se dan entre los susceptibles de la población y enfermos externos a la población estudiada o tasa de infección externa.

Como motivación tomamos un brote, debido a la caída de las vacunaciones, de difteria. Dado que esta enfermedad verifica las características del modelo, la podemos tomar como enfermedad de ejemplo.

Recordemos que esta es una enfermedad altamente contagiosa que tiene un periodo de incubación de 2-5 días y un individuo infectado es capaz de transmitir la enfermedad durante el periodo infeccioso, el cual dura entre 2 y 4 semanas. Los contagios se dan, generalmente, por la interacción entre sanos e infectados, rara vez se va a producir un contagio debido a un factor externo, como puede ser la comida o algún objeto contaminado. Vamos a tener presente también que su factor de reproducción básico estaba entre 6 y 7. Cabe destacar que la vacuna de la difteria está basada en una toxina que produce anticuerpos que van desapareciendo con el tiempo.

Gracias a estos datos podemos tomar las constantes previamente definidas de la siguiente forma:

- Probabilidad de fallo de la vacuna $q=0.03$.
- Tasa de recuperación $\gamma = \frac{\text{infectados}}{\text{unidad de tiempo}}=1.0$, donde la unidad de tiempo está asociada con la recuperación de un individuo infectado.
- Tasa de contagio $\beta = 6.0$.
- Tasa de infección externa $\xi=0.1$.

El objetivo de este capítulo es estudiar la transmisión de una enfermedad y la distribución estacionaria, durante un brote epidémico, dependiendo de la proporción de población vacunada.

Las variables de interés, al respecto de la transmisión de la enfermedad, en la población cerrada y parcialmente vacunada son las que se muestran a continuación:

- R_{e0} que, como ya se ha visto, representa el número de individuos contagiados por un individuo determinado, durante su fase infecciosa, en una población en la que inicialmente él es el único infectado.
- R_p que se definía como el número total de contagios producidos por el individuo índice y sus descendientes, todos aquellos individuos contagiados por el índice, hasta que se produce la primera recuperación.

3.1. Modelización

Veamos como se define el modelo SIS con vacunación y reinfección externa. Estamos ante un modelo compartimentado, sobre una población cerrada.

$$N = I(t) + S(t) + V(t)$$

La descripción de la evolución de la enfermedad en la población se realiza utilizando una cadena de Markov bidimensional en tiempo continuo,

$$X = \{(V(t), I(t)), t \geq 0\}$$

con espacio de estados

$$\mathcal{L} = \{(v, i) : 0 \leq v + i \leq N\}$$

y cuyo cardinal es $\text{Card}(\mathcal{L}) = \bar{\mathcal{L}} = \sum_{v=0}^N (N - v + 1) = \frac{(N+1)(N+2)}{2}$.

Las posibles transiciones entre los estados se deben a:

- (i) Contagios de individuos susceptibles por contactos internos o externos.
- (ii) Fallos de la vacuna.
- (iii) Recuperación de la enfermedad.

Lo que corresponde al siguiente esquema:

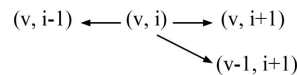


Figura 3.2: Posibles cambios de estado partiendo de (v, i) .

El tiempo hasta que se produce un nuevo contagio interno es una variable aleatoria exponencial que depende de la composición de la población y de la tasa de contagio β . Los individuos se recuperan independientemente y el tiempo que tarda en recuperarse cada individuo es una variable aleatoria exponencial de tasa γ . Lo mismo sucede para los contagios del exterior o los fallos de la vacuna. Por tanto, el tiempo de permanencia en cualquiera de los estados de la cadena es exponencial y la tasa de permanencia viene dada por:

$$q_{(v,i)} = (N - v - i) \left(\frac{\beta i}{N} + \xi \right) + \frac{\beta}{N} qiv + qv\xi + \gamma i; \quad (3.1)$$

si $(v, i) \in \mathcal{L}$, donde cada uno de los sumandos recoge la tasa de cambio de estado debido a:

- Nueva infección de un susceptible:

$$(N - v - i) \left(\frac{\beta i}{N} + \xi \right)$$

- Nueva infección debida a un fallo de la vacuna:

$$qv \left(\frac{\beta i}{N} + \xi \right)$$

- Recuperación y pérdida de la inmunidad:

$$\gamma i$$

El generador infinitesimal de la cadena es una matriz cuadrada $(\bar{\mathcal{L}}) \times (\bar{\mathcal{L}})$ en la que se representan las tasas de transición y viene definida de la siguiente manera: $Q = [q_{(v,i),(v^*,i^*)}]$, siendo

$$q_{(v,i),(v^*,i^*)} = \begin{cases} qv \left(\frac{\beta i}{N} + \xi \right), & \text{si } (v^*, i^*) = (v - 1, i + 1), \\ \gamma i, & \text{si } (v^*, i^*) = (v, i - 1), \\ -q_{(v,i)}, & \text{si } (v^*, i^*) = (v, i), \\ (N - v - i) \left(\frac{\beta i}{N} + \xi \right), & \text{si } (v^*, i^*) = (v, i + 1), \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Para describir la forma del generador infinitesimal Q vamos a descomponer el espacio de estados en niveles: $\mathcal{L} = \bigcup_{v=0}^N L(v)$, donde $L(v) = \{(v, i) : 0 \leq i \leq N - v\}$

Veamos a continuación las transiciones entre los estados para $N = 3$.

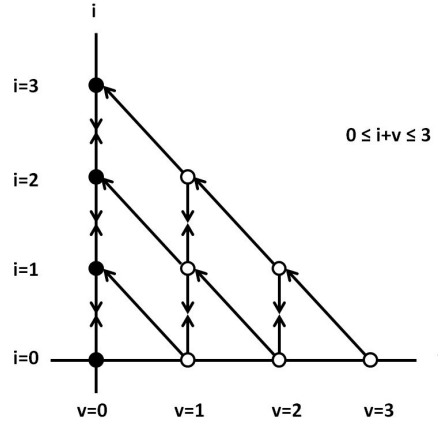


Figura 3.3: Espacio de estados y transiciones.

Podemos observar que el conjunto de estados absorbentes lo forman los siguientes estados: $S_A = \{(0, i) : 0 \leq i \leq N\}$, que son los estados representados mediante un punto negro. El conjunto de estados transitorios viene dado por el resto de estados, es decir, $S_T = \mathcal{L} \setminus S_A$, y están representados por círculos sin relleno.

Mientras que $L(0)$ contiene a todos los estados absorbentes, $\bigcup_{v=1}^N L(v)$ son los estados transitorios o no absorbentes.

Como se puede observar, cada nivel $L(v)$ tiene $(N - v + 1)$ estados.

Matricialmente Q se expresa de la siguiente manera:

$$Q = \begin{pmatrix} Q_{0,0} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ Q_{1,0} & Q_{1,1} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & Q_{2,1} & Q_{2,2} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \cdots & Q_{N,N-1} & Q_{N,N} \end{pmatrix}$$

donde, para $0 \leq v \leq N$,

$$Q_{v,v} = \begin{pmatrix} -q_{(v,0)} & (N-v)\xi & 0 & \cdots & 0 \\ \gamma & -q_{(v,1)} & (N-1-v)\left(\frac{\beta i}{N} + \xi\right) & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & (N-v-1)\gamma & -q_{(v,N-v-1)} & \frac{\beta}{N}(N-v) + \xi \\ 0 & \cdots & \cdots & (N-v)\gamma & -q_{(v,N-v)} \end{pmatrix}$$

$Q_{v,v}$ es una matriz de dimensión $(N+1-v) \times (N+1-v)$ que podemos representar mediante $Q_{v,v} = [q_{(i,j)}^v]$, para $0 \leq i, j \leq N-v$, donde $q_{(i,j)}^v$ tiene los siguientes valores no nulos:

$$q_{(i,j)}^v = \begin{cases} \gamma i, & \text{si } j = i-1, \\ -q_{(v,i)}, & \text{si } j = i, \\ (N-v-i)\left(\frac{\beta i}{N} + \xi\right), & \text{si } j = i+1. \end{cases}$$

Y $Q_{v,v-1}$ es una matriz de dimensión $(N + 1 - v) \times (N + 2 - v)$ con valores no nulos únicamente sobre la diagonal siguiente a la principal, es decir, $Q_{v,v-1} = [a_{(i,j)}^v]$ para $0 \leq i \leq N - v$ y $0 \leq j \leq N + 1 - v$, donde $a_{(i,j)}^v$ toma los siguientes valores:

$$a_{(i,j)}^v = \begin{cases} qv \left(\frac{\beta i}{N} + \xi \right), & \text{si } j = i + 1, \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

3.2. Cálculo de la distribución estacionaria

Teniendo en cuenta la descomposición de los estados de la cadena de Markov X , definida en la subsección anterior, se sabe que a largo plazo la cadena tendrá una distribución estacionaria que solo asignará masa a los estados absorbentes, $L(0)$. Por definición, la distribución estacionaria de un proceso representa una situación de equilibrio del proceso, y sirve para estudiar el comportamiento de dicho proceso a largo plazo. En este caso vemos que el equilibrio se va a formar al rededor de los estados de $L(0)$ y, por lo tanto, a largo plazo obtenemos que el número de vacunados tiende a cero.

De esta manera, si llamamos $p(v, i) = \lim_{t \rightarrow \infty} P(V(t) = v, I(t) = i)$ se verifica que $p(v, i) = 0 \quad \forall (v, i) \in \bigcup_{v=1}^N L(v)$ y además las probabilidades $p_0 = (p(0, 0), \dots, p(0, N))$ se obtienen resolviendo el sistema de ecuaciones

$$\begin{cases} p_0 \times Q_{0,0} = 0 \\ p_0 \times \mathbb{U}_{N+1} = 1 \end{cases}$$

donde \mathbb{U}_{N+1} es un vector de unos de dimensión $N + 1$.

Observación 3.2.1. Dados los resultados anteriores se tiene que:

- (i) La cantidad de individuos vacunados no influye en el comportamiento de la enfermedad a largo plazo.
- (ii) A largo plazo se pierde el efecto de vacunación inicial.
- (iii) La distribución estacionaria coincide con la de un modelo SIS con reinfección.

El modelo que estamos teniendo en cuenta, con vacunación y una fuente de infección externa, es un caso particular del proceso nacimiento-muerte de Markov, para el cual la distribución estacionaria es bien conocida. Lo que hemos tomado como tasa de infección y recuperación o λ_i y μ_i , corresponden, respectivamente, a los nacimientos y muertes cuando el proceso está en el estado i . En este caso se han tomado las siguientes tasas: $\lambda_i = (N - i) \left(\frac{\beta}{N} i + \xi \right)$ y

$\mu_i = \gamma i$. En términos de los parámetros que hemos definido, las probabilidades estacionarias vienen dadas de la siguiente forma (véase el Capítulo 6).

$$p_0 = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^N \frac{1}{\gamma^i} \binom{N}{i} \prod_{m=0}^{i-1} \left(\frac{\beta m}{N} + \xi \right)}, \quad (3.2)$$

$$p_k = \frac{p_0}{\gamma^k} \binom{N}{k} \prod_{m=0}^{k-1} \left(\frac{\beta m}{N} + \xi \right) \quad \text{para } k = 1, 2, \dots, N. \quad (3.3)$$

3.3. Transmisión de la enfermedad

En esta sección se van a ajustar las medidas de reproducción, vistas en el capítulo anterior, para los modelos estocásticos a este tipo de modelo SIS particular. Comenzaremos con el número reproductivo exacto y después pasaremos al número de transmisión poblacional.

3.3.1. Número reproductivo exacto

Como ya sabemos, uno de los descriptores más utilizados en epidemiología es el factor de transmisión R_0 o factor de reproducción básico.

Recordemos que R_0 se definía como el número medio de infecciones transmitidas por un único individuo infectado, en una población completamente susceptible a la enfermedad.

En el artículo [2] indican que la medida de transmisión del modelo SIS añadiendo la reinfección externa es

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}.$$

El modelo que nosotros consideramos tiene una categoría adicional respecto a ese modelo, y es que también tenemos individuos vacunados. Además estudiaremos la transmisión epidémica causada directamente por el caso índice (o individuo infectado que inicia el brote epidémico) mediante una variable aleatoria.

Sea Y el número de infecciones causadas por contagio del caso índice, que es el único infectado en una población totalmente susceptible, durante su periodo de infección.

Para facilitar el estudio añadiremos la situación inicial de la población y definiremos

$$R_{e0} = (Y|_{V(0)=v_0, I(0)=1}).$$

Necesitamos marcar al individuo índice, distinguir las distintas fuentes de infección que contribuyen a expandir la enfermedad y tener en cuenta si, cuando algún infectado se recupera, es el caso índice o algún otro; ya que cuando el caso índice deje de estar infectado detendremos la contabilidad.

En resumen, separamos en dos factores la tasa de contagio o interacción y la de recuperación, cuando en la población hay v vacunados e i infectados, del

modo que sigue:

Para los susceptibles tenemos que

$$(N - v - i) \left(\frac{\beta}{N} i + \xi \right) = (N - v - i) \frac{\beta}{N} + (N - v - i) \left(\frac{\beta}{N} (i - 1) + \xi \right)$$

donde podemos observar que se ha dividido la infección de los susceptibles entre las que genera el caso índice y las que se generan por factores externos o por infectados que no son el índice.

Ahora, para los vacunados la expresión queda

$$qv \left(\frac{\beta}{N} i + \xi \right) = qv \frac{\beta}{N} + qv \left(\frac{\beta}{N} (i - 1) + \xi \right)$$

donde, al igual que para el caso de los susceptibles, en el término de la derecha tenemos como primer elemento el que corresponde a los contagios de los vacunados que son generados por el caso índice y el segundo corresponde a los contagios externos de los vacunados o a los creados a partir de infectados que no son el índice.

Y para la tasa de recuperación, si hay i infectados, se tiene:

$$\gamma i = \gamma + \gamma(i - 1)$$

donde γ es el valor asociado a la recuperación del caso índice y $\gamma(i - 1)$ es el de la recuperación del resto de infectados.

Sea $k \geq 0$, consideramos un estado $(v, i) \in \mathcal{L}$ con $i \geq 1$. Definimos las probabilidades

$$x_{v,i}^k = P(Y = k | V(0)=v, I(0)=i)$$

El objetivo que tenemos ahora es obtener la función de masa de R_{e0} , es decir $\{x_{v,1}^k, \text{ con } k \geq 0\}$.

Veamos qué esquema nos permite determinar las probabilidades

$$\{x_{v,i}^k, k \geq 0, (v, i) \in \mathcal{L}\}.$$

Utilizando un argumento de primer paso, condicionando a los posibles eventos, obtenemos unas relaciones recursivas entre las probabilidades $x_{v,i}^k$. Nótese que una población que tiene v vacunados e i infectados, siendo uno de ellos el caso índice, puede modificar su composición debido a los siguientes eventos, de los que anotamos sus tasas.

- (i) El caso índice se recupera.
- (ii) El caso índice contagia a un vacunado.
- (iii) El caso índice contagia a un susceptible.

- (iv) Nueva infección de un vacunado por otro individuo infectado o por contacto externo.
- (v) Nueva infección de un susceptible por otro individuo infectado o por contacto externo.
- (vi) Recuperación de un infectado que no es el caso índice.

Evento	Tasa
(i)	γ
(ii)	$qv \frac{\beta}{N}$
(iii)	$(N - v - i) \frac{\beta}{N}$
(iv)	$qv \left(\frac{\beta}{N}(i - 1) + \xi \right)$
(v)	$(N - v - i) \left(\frac{\beta}{N}(i - 1) + \xi \right)$
(vi)	$\gamma(i - 1)$

Tabla 3.1: Eventos con sus respectivas tasas.

En general, la ecuación recursiva es

$$\begin{aligned}
 q_{(v,i)} x_{v,i}^k &= \delta_{k0} \gamma + (1 - \delta_{k0}) \left(qv \frac{\beta}{N} x_{v-1,i+1}^{k-1} + (N - v - i) \frac{\beta}{N} x_{v,i+1}^{k-1} \right) \\
 &\quad + qv \left(\frac{\beta}{N}(i - 1) + \xi \right) x_{v-1,i+1}^k + \gamma(i - 1) x_{v,i-1}^k \\
 &\quad + (N - v - i) \left(\frac{\beta}{N}(i - 1) + \xi \right) x_{v,i+1}^k
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

donde $\delta_{a,b}$ es la delta de Kronecker que viene definida de la siguiente manera:

$$\delta_{a,b} = \begin{cases} 1, & \text{si } a = b, \\ 0, & \text{si } a \neq b. \end{cases}$$

Hay que tener en cuenta que solo nos interesan los contagios mientras el caso índice es transmisor, por lo tanto los estados de interés son:

$$\mathcal{L}^* = \{(v, i) : 1 \leq i \leq N, 1 \leq v + i \leq N\}$$

que se agrupan en niveles $\mathfrak{L}(v) = \{(v, i) : 1 \leq i \leq N - v\}$, es decir, tenemos que $\mathcal{L}^* = \bigcup_{v=0}^{N-1} \mathfrak{L}(v)$.

A continuación veremos que forma tiene la ecuación recursiva (3.4) según el número k que se tome y cómo se calcula.

- Si $k=0$.

Entonces la expresión de la ecuación (3.4) queda:

$$\begin{aligned} q_{(v,i)}x_{v,i}^0 &= \gamma + qv \left(\frac{\beta}{N}(i-1) + \xi \right) x_{v-1,i+1}^0 + \gamma(i-1)x_{v,i-1}^0 \\ &\quad + (N-v-i) \left(\frac{\beta}{N}(i-1) + \xi \right) x_{v,i+1}^0 \end{aligned}$$

Definimos ahora las matrices y vectores necesarios para resolver el sistema de ecuaciones. Las matrices que se necesitan son:

$$Q_v = [Q_v(i, j)]_{\bar{\mathfrak{L}}(v) \times \bar{\mathfrak{L}}(v)}$$

donde recordemos que $\bar{\mathfrak{L}}(v) = \text{Card}(\mathfrak{L}(v)) = N - v$ y $Q_v(i, j)$ toma los valores

$$Q_v(i, j) = \begin{cases} -q_{(v,i)}, & \text{si } i = j, 1 \leq i \leq N - v, \\ (N - i - v) \left(\frac{\beta}{N}(i-1) + \xi \right), & \text{si } i = 1, \dots, N - v + 1, j = i + 1, \\ \gamma(i-1), & \text{si } i = 2, \dots, N - v, j = i - 1. \end{cases}$$

\hat{Q}_v es una matriz diagonal de dimensión $(\bar{\mathfrak{L}}(v) \times \bar{\mathfrak{L}}(v))$ que viene dada por:

$$\hat{Q}_v = \text{Diagonal} \left(\frac{\beta}{N}(i-1) + \xi \right), \text{ para } i = 1, 2, \dots, N - v.$$

También se necesitan los vectores

$$x_v^k = (x_{v,1}^k, x_{v,2}^k, \dots, x_{v,N-v}^k)^T$$

$$\hat{x}_v^k = (x_{v,2}^k, x_{v,3}^k, \dots, x_{v,N-v}^k)^T$$

Las ecuaciones para $k = 0$ en forma matricial son

$$Q_v x_v^0 = -\gamma \mathbb{U}_{\bar{\mathfrak{L}}(v)} - (1 - \delta_{k0}) qv \hat{Q}_v \hat{x}_v^0 \quad (3.5)$$

donde \mathbb{U}_n es un vector n -dimensional de unos.

- Si $k \geq 1$ Para este caso, la ecuación (3.4) queda:

$$\begin{aligned} q_{(v,i)}x_{v,i}^k &= qv \frac{\beta}{N} x_{v-1,i+1}^{k-1} + (N-v-i) \frac{\beta}{N} x_{v,i+1}^{k-1} \\ &\quad + qv \left(\frac{\beta}{N}(i-1) + \xi \right) x_{v-1,i+1}^k + \gamma(i-1)x_{v,i-1}^k \\ &\quad + (N-v-i) \left(\frac{\beta}{N}(i-1) + \xi \right) x_{v,i+1}^k \end{aligned}$$

Su forma matricial involucra a las matrices y vectores Q_v , \hat{Q}_v , x_v^k y \hat{x}_v^k , y también se necesitan la siguiente matriz y el siguiente vector:

\tilde{Q}_v es una matriz diagonal de dimensión $(\bar{\mathfrak{L}}(v) \times \bar{\mathfrak{L}}(v))$ que tiene la siguiente expresión:

$$\tilde{Q}_v = \text{Diagonal} \left((N-v-i) \frac{\beta}{N} \right) \text{ para } i = 1, 2, \dots, N - v.$$

Y el vector $\tilde{x}_v^k = (x_{v,2}^k, x_{v,3}^k, \dots, x_{v,N-v}^k, 0)^T$

La ecuación matricial resultante es

$$Q_v x_v^k = -(1 - \delta_{v0}) \left[vq \hat{Q}_v \hat{x}_{v-1}^k + vq \frac{\beta}{N} \mathbb{I}_{\bar{\mathfrak{L}}(v)} \hat{x}_{v-1}^{k-1} \right] - \tilde{Q}_v \tilde{x}_v^{k-1} \quad (3.6)$$

donde $\mathbb{I}_{\bar{\mathfrak{L}}(v)}$ representa la matriz identidad de dimensión $(\bar{\mathfrak{L}}(v) \times \bar{\mathfrak{L}}(v))$

Para conseguir la función de masa de R_{e0} hay que calcular las soluciones de las ecuaciones (3.5) y (3.6) recursivamente y guardar $\{x_{v0,1}^k, k \geq 0\}$, para v_0 fijado.

Observación 3.3.1. Como el soporte de R_{e0} es infinito es necesario seleccionar un criterio de parada para que el algoritmo recursivo pare en algún momento. En este caso hemos tomado un k tal que la probabilidad acumulada sea mayor que 0.999.

Observación 3.3.2. Este es el esquema que tiene que seguir el algoritmo para poder obtener la función de masa de R_{e0} :

- Paso 1: Inicializar las variables.
 - Inicializar $v = 0$.
 - Definir las matrices Q_0 y \tilde{Q}_0 .
 - Tomar $k = 0$, sabiendo que $k \in \{0, 1, \dots, k_{MAX}\}$.
 - Definir $sum = 0$.
 - Calcular y guardar $x_0^0 = -\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_N$.
 - Tomar $sum = x_{0,1}^0$.
- Paso 2: Obtener el valor de k_{MAX} .
 - Implementar $k = k + 1$.
 - Definir $\tilde{x}_0^{k-1} = (x_{0,2}^{k-1}, \dots, x_{0,N}^{k-1}, 0)$.
 - Calcular $x_0^k = -Q_0^{-1} \tilde{Q}_0 \tilde{x}_0^{k-1}$.
 - Tomar $sum = sum + x_{0,1}^k$.
 - Si $sum > 0,999$ tomar $k_{MAX} = k$ y continuar, en otro caso, volver al Paso 2.
- Paso 3: Obtener el vector $x_{v0}^{k_{MAX}}$.
 - Implementar $v = v + 1$.
 - Construir las matrices Q_v , \hat{Q}_v , \tilde{Q}_v .
 - Paso 3.1: Tomar $k = 0$.
 - Definir el vector $\mathbb{U}_{N-v} = (1, \dots, 1)^T$ de dimensión $N - v$.
 - Definir $\hat{x}_{v-1}^0 = (x_{v-1,2}^0, \dots, x_{v-1,N-(v-1)}^0)^T$ de dimensión $N - v$.
 - Calcular y guardar $x_v^0 = -\gamma Q_v^{-1} \mathbb{U}_{N-v} - qv \hat{Q}_v \hat{x}_{v-1}^0$.
 - Paso 3.2: Implementar $k = k + 1$.
 - Definir los vectores \hat{x}_{v-1}^k , \hat{x}_{v-1}^{k-1} y \tilde{x}_v^{k-1} .
 - Calcular y guardar $x_v^k = -vq Q_v^{-1} \hat{Q}_v \hat{x}_{v-1}^k - vq \frac{\beta}{N} Q_v^{-1} \hat{x}_{v-1}^{k-1} - Q_v^{-1} \tilde{Q}_v \tilde{x}_v^{k-1}$.

- Paso 4: Si $k < k_{MAX}$ volver al Paso 3.2, de lo contrario continuar.
- Paso 5: Si $v < v_0$ volver al paso 3, de no ser así, continuar.
- Paso 6: Mostrar el vector $x_{v_0}^k$, para $k \geq 0$, y parar.

Observación 3.3.3. Hay dos casos particulares que son interesantes, el escenario en el que partimos de una población sin vacunados y en el que partimos de una población donde todos los individuos están vacunados, salvo un único infectado, es decir, $V(0) = v_0 = 0$ y $V(0) = v_0 = N - 1$.

■ $V_0 = 0$

Estaríamos ante un caso de modelo SIS sin vacunación, luego se estaría perdiendo la esencia del objetivo que se tiene, que es mirar el efecto de la vacuna. Aún así vamos a ver cómo queda la expresión (3.4) si no vacunamos a ningún individuo inicialmente.

$$q_{(0,i)}x_{0,i}^k = \delta_{k0}\gamma + (1 - \delta_{k0}) \left((N - i) \frac{\beta}{N} x_{0,i+1}^{k-1} \right) + \gamma(i - 1)x_{0,i-1}^k + (N - i) \left(\frac{\beta}{N}(i - 1) + \xi \right) x_{0,i+1}^k$$

Como se puede observar, la ecuación se ha simplificado pues al no tener vacunados se han anulado algunos términos. Si analizamos como queda la expresión, distinguiendo para cada valor de k , tendríamos:

- $k = 0$.

La expresión matricial se reduce a:

$$Q_0 x_0^0 = -\gamma \mathbb{U}_{\tilde{\mathcal{E}}(v)}, \text{ para } 1 \leq i \leq N.$$

En esta expresión vemos que la ecuación se ha simplificado notablemente.

- $k \geq 1$.

Para estos valores de k la expresión también se simplifica:

$$Q_0 x_0^k = -\tilde{Q}_0 x_0^{k-1}, \text{ para } 1 \leq i \leq N.$$

Pasa a depender únicamente de x_0^{k-1} .

Desarrollando estas expresiones matriciales obtenemos la siguiente expresión explícita cuando tenemos $v_0 = 0$:

$$Q_0 x_0^k = \begin{cases} -\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathcal{E}}(v)}, & \text{si } k = 0, \\ \left[Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0) \right]^k (-\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathcal{E}}(v)}), & \text{si } k = 1, 2, \dots, N - 1 \end{cases}$$

Se pueden ver el desarrollo en el Capítulo 6.

- $V_0 = N - 1$

En este caso la ecuación (3.4) nos queda:

$$\begin{aligned} q_{(v,i)} x_{N-1,i}^k &= \delta_{k0} \gamma + (1 - \delta_{k0}) \left(q(N-1) \frac{\beta}{N} x_{N-2,i+1}^{k-1} + (1-i) \frac{\beta}{N} x_{N-1,i+1}^{k-1} \right) \\ &\quad + q(N-1) \left(\frac{\beta}{N} (i-1) + \xi \right) x_{N-2,i+1}^k + \gamma(i-1) x_{N-1,i-1}^k \\ &\quad + (1-i) \left(\frac{\beta}{N} (i-1) + \xi \right) x_{N-1,i+1}^k \end{aligned}$$

A pesar de que este caso también es de gran interés, no se obtiene una expresión explícita para el vector x_{N-1}^k cuando tenemos $v_0 = N - 1$.

3.3.2. Número de transmisión poblacional

Otra medida de la expansión de una enfermedad contagiosa es R_p , que determina la fuerza total de transmisión de la enfermedad.

Vamos a denotar por Z el número de infecciones causadas por todos los transmisores de la enfermedad antes de que ocurra la primera recuperación. Esta variable aleatoria contabiliza todos los contactos que dan lugar a un nuevo infectado, sin tener cuenta cuál es la identidad del transmisor. Esta medida nos devuelve la capacidad de transmisión global de la enfermedad, en vez de la capacidad de transmisión de un único infectado.

A diferencia de R_0 , la variable Z puede estudiarse en cualquier momento, ya sea al comenzar el brote epidémico como en cualquier instante posterior. Al igual que en el caso anterior, para facilitar el estudio, añadiremos la situación de la población en el instante actual y definiremos

$$R_p = (Z|_{v(0)=v_0, I(0)=1}).$$

A continuación obtendremos la función de masa de la variable aleatoria R_p , a través de un procedimiento recursivo.

Sea (v, i) un estado tal que

$$(v, i) \in \mathcal{L}^* = \{(v, i) : 1 \leq i \leq N, 1 \leq v + i \leq N\}.$$

Definimos

$$Z_{v,i}^k = P(Z = k |_{v(0)=v, I(0)=i}), \quad 0 \leq k \leq N - i$$

es decir, la probabilidad de que se produzcan k nuevos infectados si la población actual tiene v vacunados e i infectados.

Los posibles cambios de estado que podemos tener, si partimos de un estado inicial (v, i) , están representados en la Figura 3.2.

Veamos cuál es la tasa asociada a cada una de las transiciones:

- $(v, i) \rightarrow (v - 1, i + 1)$. Un individuo vacunado se infecta debido a que ha contactado con un infectado de la población o externo. La tasa asociada a esta transición es: $qv \left(\frac{\beta}{N} i + \xi \right)$.

- (ii) $(v, i) \rightarrow (v, i + 1)$. Un individuo susceptible se infecta, ya sea por el contacto con un infectado de la población o externo. La tasa asociada a esta transición es: $(N - v - i) \left(\frac{\beta}{N}i + \xi \right)$.
- (iii) $(v, i) \rightarrow (v, i - 1)$. Un infectado se recupera. Dado que tenemos la primera recuperación, en este punto se terminaría el estudio. La tasa asociada a esta transición es: γi

Utilizando un argumento de primer paso obtenemos las ecuaciones que muestran las relaciones entre las probabilidades $Z_{v,i}^k$ para $(v, i) \in \mathcal{L}^*$. Distinguimos entre dos casos, $k = 0$ y $k \geq 1$. Las ecuaciones para cada uno de los escenarios son las siguientes:

- $k=0$

$$Z_{v,i}^0 = P(Z = 0 | v(0)=v, I(0)=i) = \frac{\gamma i}{q(v,i)} \quad (3.7)$$

siendo $q(v,i) = qv \left(\frac{\beta}{N}i + \xi \right) + (N - v - i) \left(\frac{\beta}{N}i + \xi \right) + \gamma i$, que es la suma de las tasas de los posibles cambios de estado.

- $k \geq 1$

$$Z_{v,i}^k = \frac{qv \left(\frac{\beta}{N}i + \xi \right)}{q(v,i)} Z_{v-1,i+1}^{k-1} + \frac{(N - v - i) \left(\frac{\beta}{N}i + \xi \right)}{q(v,i)} Z_{v,i+1}^{k-1} \quad (3.8)$$

Observación 3.3.4. Las ecuaciones (3.8) se resuelven recursivamente ya que las probabilidades asociadas al punto de masa k dependen de las probabilidades del punto de masa de $k - 1$.

Observación 3.3.5. Para calcular la función de masa de R_p se va a diseñar un algoritmo que permita obtener los valores de $Z_{v_0,1}^k$, para $0 \leq k \leq N - 1$. Los pasos a seguir para implementar el algoritmo son los siguientes:

- Definir los parámetros $q, \beta, \xi, \gamma, v_0, N$ y $k = 0$.
- Paso 1: Crear $Z_{ini} = Z_{v,i}^0$, con $(v, i) \in \mathcal{L}^*$, a partir de la ecuación (3.7).
- Paso 2: Guardar $P(R_p = 0) = Z_{v_0,1}^0$.
- Paso 3: Hacer $k=k+1$. Si $k > N - 1$ hemos terminado. Si no:
 - Calcular $Z_{fin} = Z_{v,i}^k$, con $(v, i) \in \mathcal{L}^*$, a partir de la ecuación (3.7).
 - Guardar $P(R_p = k) = Z_{v_0,1}^k$.
 - Hacer $Z_{ini} = Z_{fin}$ y volver al paso 3.

Observación 3.3.6. A diferencia del soporte de R_{e0} , el soporte de R_p es finito, por lo que podemos obtener el valor exacto de cualquier momento o descriptor de la variable.

Observación 3.3.7. Igual que para la variable R_{e0} , vamos a ver que pasa cuando $V(0) = v_0 = 0$ y $V(0) = v_0 = N - 1$, que son dos situaciones de gran interés a estudiar.

■ $v_0 = 0$

Como en el caso de R_{e0} , si comenzamos sin ningún individuo vacunado estaríamos midiendo el número de transmisión poblacional para un modelo SIS sin vacunación. Las ecuaciones (3.7) y (3.8) quedan de la siguiente manera

- $k = 0$.

$$Z_{0,i}^0 = \frac{\gamma^i}{q_{(0,i)}}$$

Esta expresión no varía demasiado si la comparamos con la original (3.7).

- $k \geq 1$

$$Z_{0,i}^k = \frac{(N-i) \left(\frac{\beta}{N} i + \xi \right)}{q_{(0,i)}} Z_{0,i+1}^{k-1}$$

Podemos apreciar que, en este caso, la expresión depende únicamente de $Z_{0,i+1}^{k-1}$.

Desarrollando estas ecuaciones se obtiene una expresión explícita de $P(Z = k | v_0=0, i=i_0) = Z_{0,i_0}^k$.

- Si $k = 0$:

$$Z_{0,i_0}^0 = \begin{cases} 1, & \text{si } i_0 = N, \\ \frac{\gamma^{i_0}}{q_{(0,i_0)}}, & \text{si } i_0 = 1, 2, \dots, N-1 \end{cases}$$

- Si $k \geq 1$:

$$Z_{0,i_0}^k = \begin{cases} \prod_{m=1}^k m \frac{\left(\frac{\beta}{N} (N-m) + \xi \right)}{q_{(0,N-m)}}, & \text{si } i_0 = N-k, \\ \frac{\gamma(i_0+k)}{q_{(0,i_0+k)}} \prod_{l=0}^{k-1} \frac{(N-(i_0+l)) \left(\frac{\beta}{N} (i_0+l) + \xi \right)}{q_{(0,i_0+l)}}, & \text{si } i_0 = 1, 2, \dots, N-k-1. \end{cases}$$

También se puede encontrar el desarrollo de esta expresión en el Capítulo 6.

■ $v_0 = N - 1$

Igual que para la variable R_{e0} , ver qué pasa cuando tomamos $N - 1$ vacunados es de gran interés, pero en este caso tampoco se obtiene una expresión explícita de la función de masa de R_p .

Capítulo 4

Ilustración numérica de los resultados teóricos

Este capítulo va a servir para poder observar los resultados que se han obtenido de forma analítica. De esta manera es más sencillo observar los diferentes comportamientos que se pueden obtener y se pueden entender mejor los conceptos que se han introducido anteriormente.

4.1. Trayectorias de simulación

Vamos a analizar qué ocurre cuando variamos algunos de los parámetros del modelo de la difteria y los valores iniciales de infectados y vacunados. Comenzaremos variando los valores de β y γ manteniendo el cociente constante y después observaremos que ocurre si variamos la probabilidad de fallo de la vacuna y el número de vacunados.

Recordamos que los parámetros asociados a la difteria toman los valores siguientes:

- Probabilidad de fallo de la vacuna $q=0.03$.
- Tasa de recuperación $\gamma=1.0$.
- Tasa de contagio $\beta = 6.0$.
- Tasa de infección externa $\xi=0.1$.

Variar β y γ manteniendo el cociente constante

Supongamos que tenemos una población de tamaño $N=100$, que la tasa de infección externa y la probabilidad de fallo de la vacuna son como las hemos definido previamente y que comenzamos con los siguientes datos iniciales: $I(0)=i_0=1$ y $V(0)=v_0=30$.

Vamos a tomar tres valores diferentes para el par (β, γ) de forma que el valor del factor de reproducción, $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$, sea siempre 6. Elegimos la misma semilla inicial de simulación y representamos las trayectorias en la siguiente figura.

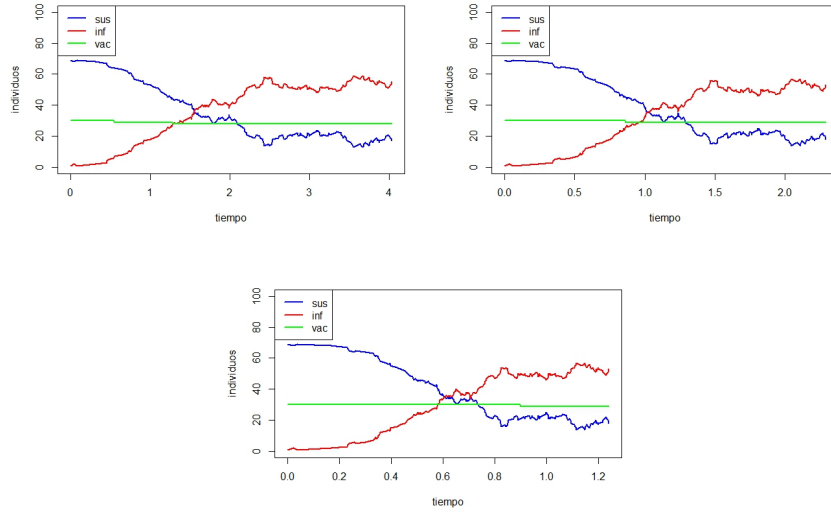


Figura 4.1: Trayectorias de simulación para $(\beta, \gamma) = (3, 0.5)$, $(6, 1)$ y $(12, 2)$ respectivamente.

Como podemos observar, las tres gráficas son semejantes geomórficamente. Al mantener el cociente constante, las trayectorias no cambian. La única diferencia viene dada por el punto en el que infectados y susceptibles coinciden. Vemos que estos dos grupos tienen el mismo comportamiento pero de forma inversa, es decir, mientras que los susceptibles decrecen de manera rápida hasta llegar a un punto alrededor del cual se mantienen, los infectados crecen de forma drástica hasta alcanzar un punto y mantenerse en él. En el caso de los vacunados, apenas se aprecian diferencias a lo largo del tiempo. Al ser la vacuna tan eficaz, el fallo se apreciará mejor cuanto más tiempo observemos.

Variar la probabilidad de fallo de la vacuna y el número inicial de vacunados

Supongamos ahora que tenemos, al igual que en el apartado anterior, una población de 100 individuos, las tasas de interacción, infección externa y recuperación se van a mantener como hemos descrito al principio del apartado y vamos a comenzar con un solo individuo infectado, es decir, $I(0)=i_0=1$. En este caso vamos a ver qué es lo que ocurre cuando variamos tanto la probabilidad de fallo de la vacuna, como el número inicial de vacunados. Vamos a comparar la probabilidad de fallo que tenemos para la difteria con una probabilidad de fallo algo más elevada, 0.1.

El comportamiento para ambas probabilidades de fallo es muy similar. Sí se aprecia que para la probabilidad de fallo $q = 0.03$, el decrecimiento de los

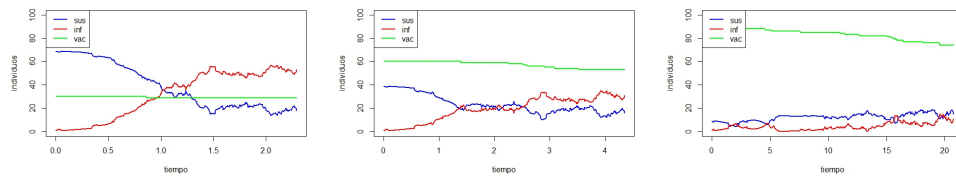


Figura 4.2: Trayectorias de simulación para $q=0.03$ y 30, 60 y 90 vacunados iniciales (izquierda a derecha).

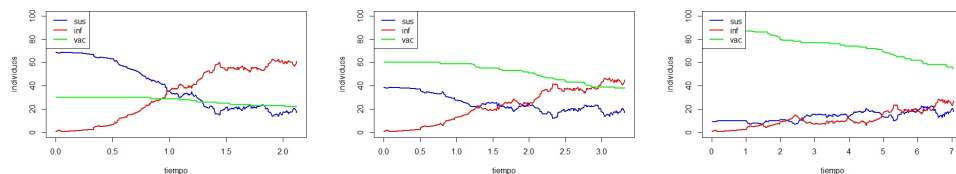


Figura 4.3: Trayectorias de simulación para $q=0.1$ y 30, 60 y 90 vacunados iniciales (izquierda a derecha).

vacunados se da de manera más lenta. Como cabría esperar, a medida que aumenta la probabilidad de fallo de la vacuna, la cantidad de vacunados decrece más rápidamente.

Si comparamos dos a dos los casos en los que el número inicial de vacunados coinciden para ambas probabilidades, vemos que en los dos primeros casos, cuando tenemos 30 y 60 vacunados inicialmente, las trayectorias tienen un comportamiento parecido. Sin embargo, cuando tomamos un valor inicial de vacunados $V(0)=v_0=90$, observamos que se produce un pequeño cambio. Para la semilla seleccionada, en el caso de la probabilidad de fallo de la difteria, vemos que el número de susceptibles siempre está por encima de los infectados mientras que en el caso de tomar 0.1 como probabilidad de fallo, vemos que no siempre es así. En algunas ocasiones los susceptibles estarán por encima y en otras, serán los infectados los que estén por encima.

Analizar la evolución de la difteria a lo largo del tiempo.

Vamos a ver cuál es el comportamiento que se da en la difteria si aumentamos el tiempo de observación. Para ello vamos a tomar una población de 200 individuos y vamos a suponer que tenemos un único infectado inicial y 100 vacunados, es decir, $I(0)=i_0=1$ y $V(0)=v_0=100$. En cuanto a los parámetros, se van a tomar los definidos anteriormente sin variar ninguno de ellos.

Como podemos contemplar en la Figura 4.4, a medida que pasa el tiempo el número de vacunados disminuye hasta llegar un momento en el que no queda ninguno en la población. Es en ese momento en el que se pierde por completo la protección de la vacuna.

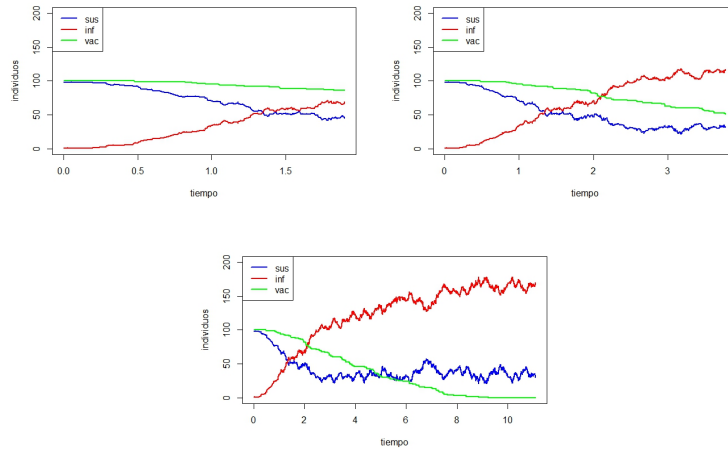


Figura 4.4: Trayectorias de simulación para la difteria aumentando el tiempo de observación.

4.2. Distribución estacionaria

Como hemos visto en las trayectorias simuladas del apartado anterior, aunque nuestra población se compone de susceptibles, infectados y vacunados inicialmente, a largo plazo la parte de la población que está protegida por la vacuna desaparece. La distribución estacionaria nos proporciona una idea de lo que va a suceder a largo plazo y, dado que los vacunados desaparecen y el resto de individuos van a ser susceptibles, basta con describir la probabilidad de las posibles cantidades de individuos infectados.

Veamos qué ocurre si tomamos una población de 100 individuos, para ello vamos a aplicar las fórmulas (3.2) y (3.3) introducidas en el capítulo anterior. Tomaremos algunos parámetros fijos y otros los variaremos para ver como afecta a la distribución estacionaria.

La tasa que se va a mantener constante es la tasa de contagio interno, $\gamma=1.0$. Las tasas que van a variar son la de infección interna, β , y la de infección externa, ξ .

Vamos a suponer que tenemos cuatro enfermedades diferentes, cada una con un β determinado y vamos a tomar para cada una de ellas la distribución estacionaria bajo tres valores de ξ diferentes. Así podremos ver si existe alguna diferencia entre tener mayor tasa de contagio tanto interno como externo.

Supongamos que tenemos una enfermedad con un factor reproductivo básico similar al del ébola, otra al de la rubéola, otra al de la tos ferina y la última a la del sarampión. Sabemos que esta última no tiene las características del modelo matemático que estamos estudiando, pero vamos a suponer que existe una enfermedad, cuyo R_0 es similar al del sarampión, que no proporciona la inmunidad a los individuos que se recuperan de ella. De esta manera tendre-

mos que la tasa de contagio va a tomar los valores 2.0, 5.0, 9.0 y 20.0. Supongamos también que podemos estar ante tres tasas de contagio externo, las cuales van a ser 0.01, 0.05 y 0.1.

Vamos a ver los diagramas de cajas para ver las diferencias que existen entre las diferentes enfermedades según el β , fijando ξ . Los bigotes de los diagramas empiezan en el valor mínimo de infectados y terminan en el valor del cuantil 0.99 de la distribución.

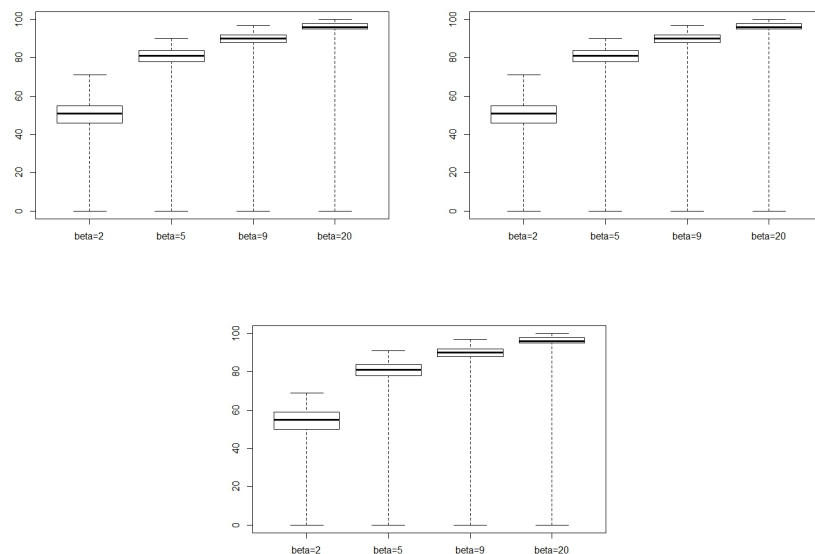


Figura 4.5: Distribución estacionaria del número de infectados para $\xi = 0.01$, 0.05 y 0.1 respectivamente.

De esta gráfica cabe destacar, en primer lugar, que cuando la tasa de infección externa aumenta la distribución se concentra en valores más elevados de infectados. Esto se aprecia de una manera más clara al comparar, dos a dos, las distribuciones estacionarias para los casos en los que $\beta \leq 9.0$. Cuando $\beta = 20.0$ la influencia de la tasa de infección externa es pequeña ya que al ser tan elevada la tasa de contagio es prácticamente toda la población la que padece la enfermedad.

En segundo lugar, observamos que el comportamiento es similar si aumentamos la tasa de infección interna. Cuanto menor sea dicha tasa menor será el valor de infectados en el que se concentre la distribución. Esto lo podemos apreciar mejor en los diagramas de barras que se muestran en la Figura 4.6.

De esta manera se aprecia más claramente que, cuanto mayor es el valor de la tasa de contagio interno, se tiene una mayor cantidad de infectados, pudiendo infectar a todos los individuos de la población con probabilidad significativamente alta, si la tasa β alcanza valores muy elevados, como es el caso de $\beta = 20.0$.

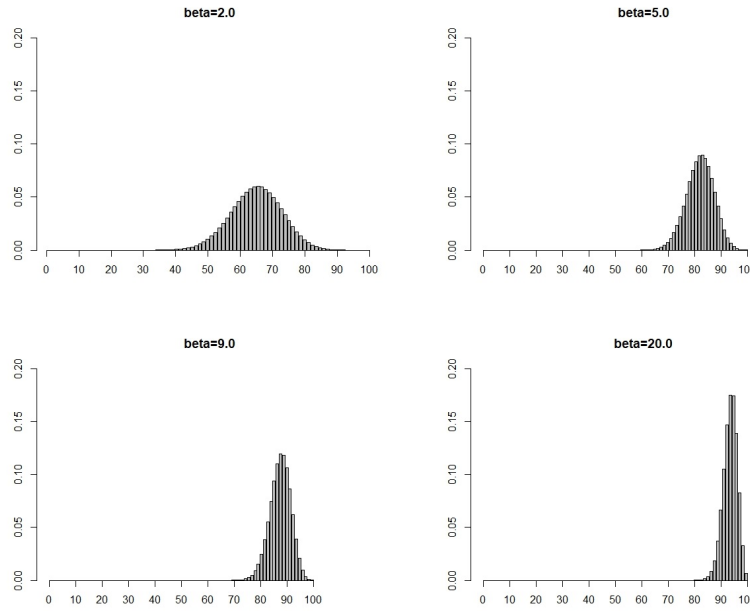


Figura 4.6: Función de masa de la distribución estacionaria para $\xi=0.1$.

4.3. Número reproductivo exacto

Primero recordemos que la variable R_{e0} mide el número de infecciones causadas por contagio del individuo que comienza la epidemia. Ahora lo que queremos es ilustrar su comportamiento numéricamente, por lo que vamos a calcular la función de masa en dos casos diferentes, cuando tomamos un tamaño poblacional fijo y variamos el número inicial de vacunados y cuando, para diferentes tamaños poblacionales, tomamos el 25 %, el 50 % y el 75 % de la población como vacunados iniciales.

Función de masa variando el número de vacunados iniciales

Supongamos que estamos estudiando una población de $N = 25$ individuos y que los demás parámetros del modelo son:

- Tasa de recuperación, $\gamma = 1.0$.
- Tasa de interacción o contagio, $\beta = 2.0$.
- Tasa de infección externa, $\xi=0.05$.
- Probabilidad de fallo de la vacuna, $q=0.1$.

Se va a representar la función de masa de R_{e0} , cuando se tienen $v_0 = 0$, $v_0 = 5$, $v_0 = 10$, $v_0 = 15$, $v_0 = 20$ y $v_0 = 24$, para ver si hay diferencias entre ellos.

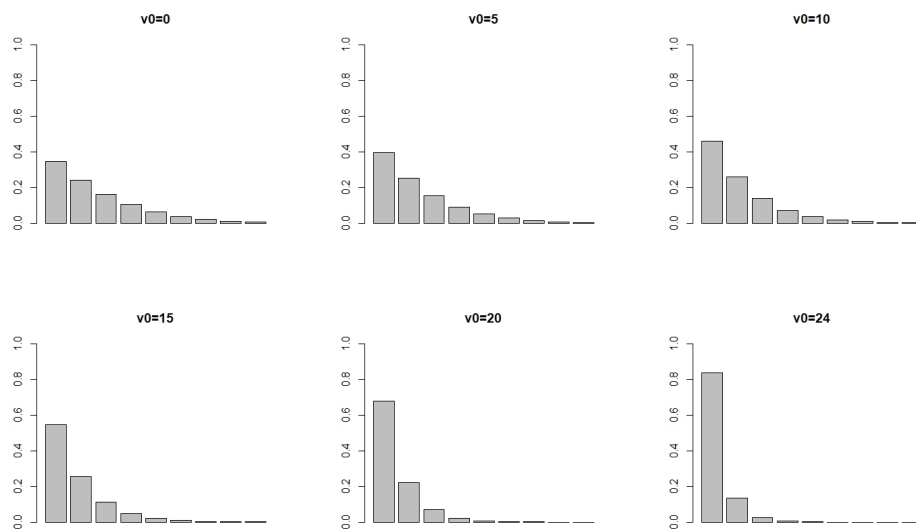


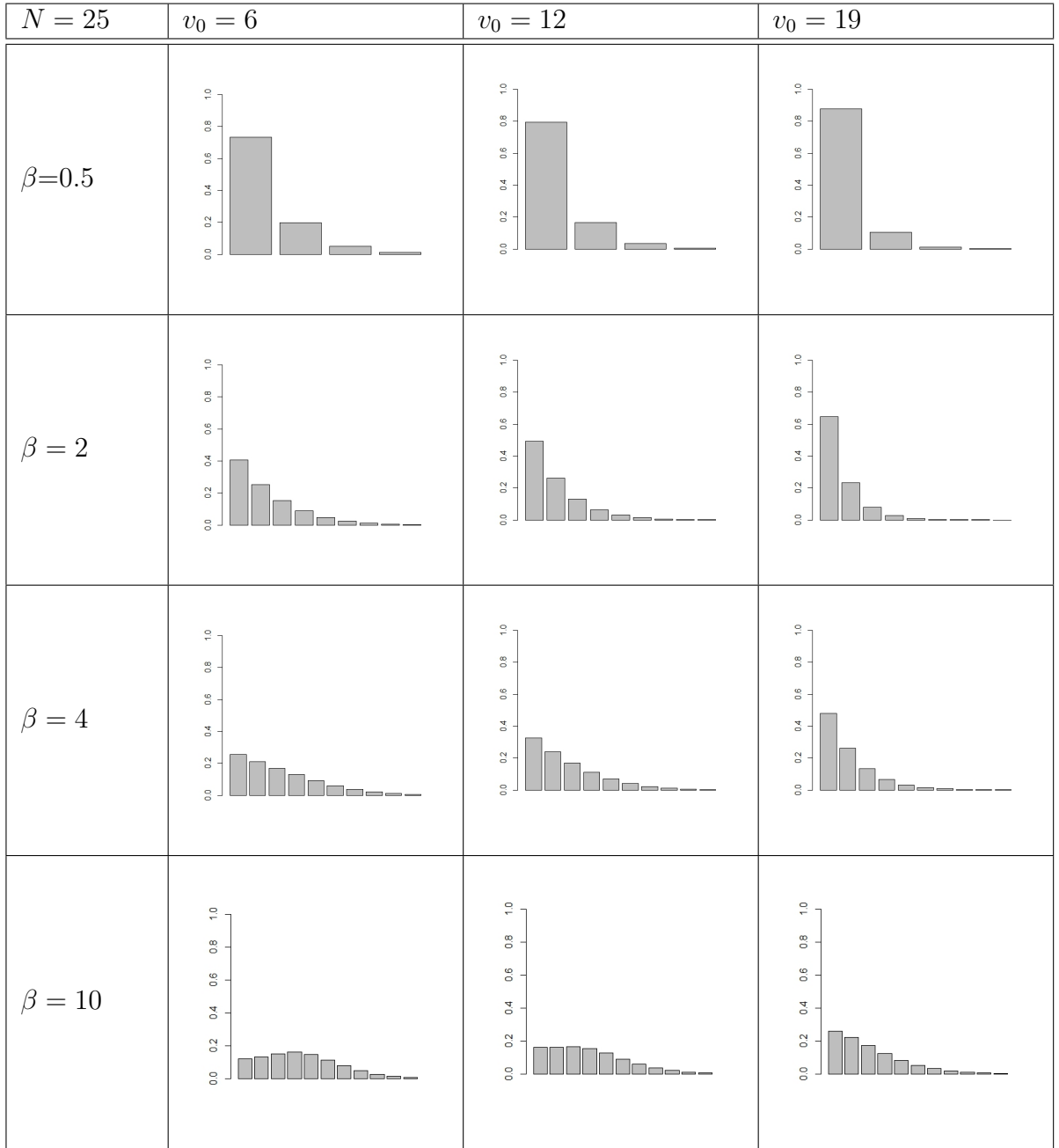
Figura 4.7: Función de masa de R_{e0} según el número de vacunados iniciales.

Como se puede observar, cuantos más individuos se vacunan en el primer instante mayor es la probabilidad de que el caso índice no contagie a nadie, dicho de otra forma, la probabilidad está más concentrada en 0. Cuanto más protegida está la población menor es el riesgo de contagiar. Lo cual coincide con la idea intuitiva que se puede tener acerca de la protección de las vacunas, cuanto menos personas se vacunen menos protegida estará la población y más riesgo existirá de contagio. Si nos fijamos en el último caso, $v_0 = 24$, vemos que protegiendo a toda la población, salvo el sujeto índice, la probabilidad de que no se produzca ningún contagio es muy alta. Aún así, es posible que se tenga algún contagio, lo cual refleja que la vacuna es parcialmente eficaz.

Función de masa variando el tamaño poblacional y tomando la misma proporción de vacunados iniciales

Vamos a ver ahora si, tomando siempre la misma proporción de vacunados, al aumentar el valor de la tasa de contagio interno la función de masa de R_{e0} se ve afectada. Las tasas de recuperación e infección externa y la probabilidad de fallo toman los mismos valores que en la subsección anterior.

Tomaremos una población de 25 individuos y observaremos los cambios que se producen al vacunar inicialmente al 25 %, 50 % y 75 % de la población.



Bajo la misma tasa de contagio, cuanto mayor es el número inicial de vacunados mayor es la probabilidad de que el caso índice no contagie a nadie. Esto se podría interpretar diciendo que cuanto mayor sea la cobertura de la vacuna mayor facilidad se tiene para controlar la expansión de la epidemia. De la misma manera, si mantenemos el porcentaje de vacunados y aumentamos el valor de la tasa de contagio podemos observar que la probabilidad de que el índice no contagie a ningún individuo disminuye y van aumentando las probabilidades de contagiar a alguna persona.

Llevando a cabo el mismo análisis con tamaños poblacionales más grandes se han obtenido resultados muy similares, por ello solo se muestran los logrados

con un tamaño de 25 individuos.

Anteriormente se ha mencionado que, dado que R_{e0} tiene soporte infinito, el algoritmo recursivo no nos permite calcular el valor exacto de los momentos, ya que se necesita una regla de parada para detener la computación de las probabilidades. El programa utilizado se detiene al calcular el cuantil que acumula el 99 % de la distribución.

4.4. Número de transmisión poblacional

Como en la sección anterior, vamos a comenzar recordando que R_p mide el número total de infecciones que se producen antes de la primera recuperación y que, como R_p tiene soporte finito, podemos determinar los momentos a partir de la función de masa de manera exacta.

En este caso es de interés observar tres resultados. El primero es ver que cambios se tienen en la función de masa de R_p cuando variamos el número de vacunados iniciales al tomar siempre el mismo tamaño poblacional, el segundo ver como cambia la esperanza al tomar la misma proporción de vacunados iniciales en poblaciones de diferentes tamaños, y el último es ver si se puede obtener el nivel de vacunación mínima para controlar la expansión inicial de la epidemia.

Diferencias al variar el número inicial de vacunados

Supongamos que estamos estudiando una población de $N = 25$ individuos. Vamos a ver qué diferencias existen en la distribución de la transmisión de la enfermedad si vacunamos a 5, 10, 15 o 20 individuos inicialmente. Los siguientes parámetros se mantendrán fijos:

- Tasa de recuperación, $\gamma = 1.0$.
- Tasa de interacción o contagio, $\beta = 6.0$.
- Tasa de infección externa, $\xi=0.05$.
- Probabilidad de fallo de la vacuna, $q=0.1$.

Representaremos la función de masa de R_p que se obtiene para cada valor inicial de vacunados y diagramas de cajas para comparar los cuatro casos con mayor facilidad.

Es fácil ver, en la figura 4.8, que a medida que aumenta el número de vacunados es menos probable infectar a un gran número de individuos. Incluso se puede observar que contagiar a determinados números de personas tienen probabilidad nula. También se aprecia que las probabilidades más altas se

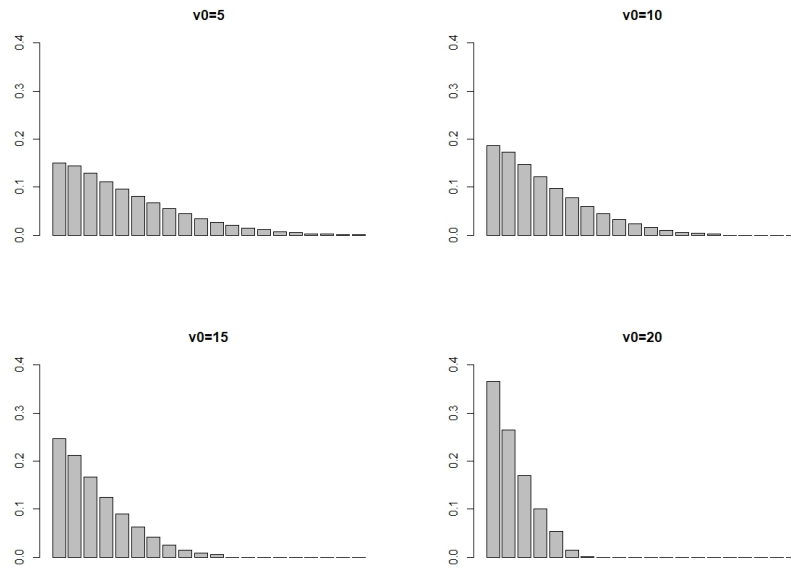


Figura 4.8: Función de masa de R_p según el número de vacunados iniciales.

tienen alrededor del 0, lo que implica que lo más probable, para cualquier porcentaje de vacunados, es que no se produzca ningún contagio antes de la primera cura.

Esta misma conclusión se puede sacar del siguiente diagrama de cajas, cuyos bigotes comienzan en 0 infectados y terminan en el valor del cuantil 0.99 de la distribución:

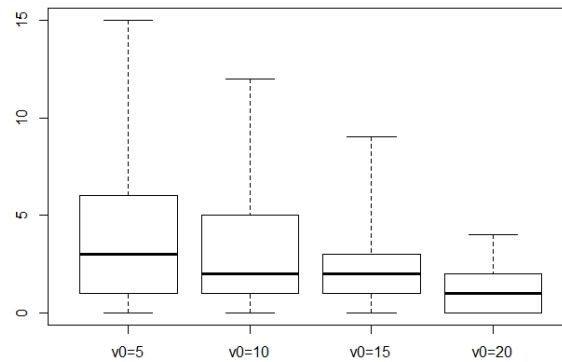


Figura 4.9: R_p en función de la cantidad inicial de vacunados.

Como bien hemos mencionado con las gráficas anteriores, las distribuciones están sesgadas hacia valores cercanos a 0, esto lo podemos ver en los diagramas de cajas en la cercanía que existe entre la mediana y el valor mínimo de infectados en un brote. En todos los casos se observa que el 50 % de los brotes

epidémicos presenta menos de tres contagios antes de la primera recuperación. Cuantos más vacunados iniciales se tienen, más estrechas son las cajas, por lo tanto, más concentrados van a estar los valores de R_p , por lo que también será más probable obtener valores menores de R_p cuantos más vacunados se tengan.

Valor esperado del número de transmisión poblacional condicionado a la proporción de vacunados y la tasa de contagio

Supongamos que tenemos un grupo de 30 personas, parte de ellas vacunadas, y un único individuo infectado. Queremos saber cuál es la esperanza de R_p , es decir, queremos saber cuál es el número medio de contagios antes de que se produzca una recuperación. Para ello vamos a tomar distintos valores de vacunados iniciales y distintas tasas de contagio. La tabla de esperanzas que se obtiene, tomando 8, 15 y 23 personas del grupo como vacunados iniciales y como tasa de contagio los valores 0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 es la siguiente:

β	$v_0 = 8$	$v_0 = 15$	$v_0 = 23$
0.5	1.0341	0.7818	0.4599
1	1.3168	0.9858	0.5739
2	1.8802	1.3903	0.7958
4	2.9628	2.1654	1.1923

Tabla 4.1: Número medio de contagios totales como función de la proporción de vacunados iniciales y de la tasa de contagio.

Podemos ver, en cuanto a la tasa de contagio que, cuanto mayor es mayor es la esperanza de R_p , es decir, cuanto mayor es el riesgo de ser contagiado, más contagios se espera que haya antes de que se produzca la primera recuperación. Si nos fijamos ahora en el porcentaje de vacunados, apreciamos que cuantos más vacunados iniciales hay menor es el valor de contagios esperados antes de que se tenga la primera recuperación.

Para $\beta=4.0$ se puede observar que, aunque se vacune al 75 % de las personas, esperamos que se produzca más de un contagio antes de tener la primera cura. Es decir, si estamos ante una enfermedad cuya tasa de contagio interno es elevada, vacunar a un alto porcentaje de la población no va a garantizar que no se produzca ningún contagio.

Nivel de vacunación mínima

Supongamos ahora que nos interesa saber cuál es el número mínimo de vacunados que tiene que tener la población para que el valor esperado de R_p sea menor que uno, es decir, para que se espere que la epidemia no se extienda antes de producirse la primera recuperación.

Para poder obtener este valor, calculamos la esperanza de R_p variando la cantidad inicial de vacunados, v_0 , desde 0 hasta $N - 1$. En el momento en el

que obtengamos una esperanza menor que 1, tomaremos el valor de v_0 correspondiente como nivel de vacunación mínima que se necesita para controlar la expansión de la epidemia.

Seguimos suponiendo que estamos con una población de 30 individuos. Vamos a ver qué diferencias existen entre los niveles de vacunación mínima si tomamos diferentes tasas de contagio y diferentes probabilidades de fallo de la vacuna.

Vamos a ver como quedan las curvas que representan el nivel mínimo de vacunados que se necesitan para cada una de las tasas de contagio externas teniendo en cuenta también las diferentes probabilidades de contagio.

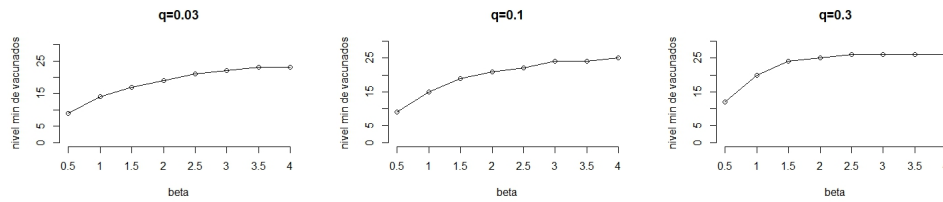


Figura 4.10: Nivel de vacunación mínima para los β determinados en el eje X, para $q=0.03$, $q=0.1$ y $q=0.3$ respectivamente.

Se puede observar que la mayor diferencia se encuentra en el nivel de vacunación mínima para $\beta=0.5$. Se aprecia que a medida que la vacuna es menos eficaz se necesitan más vacunados iniciales para poder controlar la expansión inicial de la epidemia.

Si miramos las tres gráficas vemos que las curvas son crecientes en todos los casos, pues al aumentar la tasa de contagio se necesitan más vacunados para poder controlar la epidemia. También se puede apreciar que, en el caso de $\beta=4.0$, no hay grandes diferencias entre los vacunados de cada grupo. Lo que da a entender que cuando la tasa de contagio interno es elevada la probabilidad de fallo de la vacuna no es relevante para determinar el nivel de vacunación mínimo.

Capítulo 5

Conclusiones

Hemos estudiado la evolución de una enfermedad contagiosa no inmunizante sobre una población de tamaño moderado, podría tratarse de un campo de refugiados o de una aldea poco desarrollada.

La particularidad de este estudio es que hemos incluido protección parcial mediante una vacuna que es parcialmente eficaz. El hecho de querer estudiar la evolución de la enfermedad en una población a lo largo del tiempo ha implicado la utilización de cadenas de Markov en tiempo continuo para poder representarlo de manera adecuada.

Las variables aleatorias que se han tomado para analizar la expansión de la enfermedad han sido R_{e0} y R_p . Estas variables nos han permitido ver la influencia que tienen algunos parámetros en la expansión de una epidemia. Entre ellos se encuentran el tamaño de la población, las tasas de contagio interno y externo, la tasa de recuperación y la probabilidad de fallo de la vacuna.

Se ha comenzado el capítulo 4 viendo que, a pesar de los cambios que se realizan en los parámetros mencionados, el número de vacunados de la población disminuye a lo largo del tiempo. Los resultados numéricos relativos a R_{e0} y R_p muestran que cuantos más vacunados se tengan en la población mejor protegida va a estar. Ya que, cuando se aumenta el número inicial de vacunados, mayor es la probabilidad de no infectar a ningún individuo, en cada uno de los contextos. Por último, se ha diseñado una política de vacunación basada en la esperanza de R_p . Hemos visto que en ocasiones, por mucho que se proteja la población es difícil garantizar que no se vayan a producir contagios. También hemos podido observar que cuanto más violenta es una enfermedad y cuanto peor es la vacuna, mayor es la prevención que hay que tomar para poder proteger adecuadamente a la población tratada.

Por lo tanto, se puede decir que es recomendable tanto vacunarse como recibir recordatorios de las vacunas parcialmente eficaces, pues si no se revacuna, a largo plazo, la cantidad de vacunados tiene a cero, dejando totalmente desprotegida a la población. También es necesario hacer un estudio de las enfermedades y sus respectivas vacunas para poder proteger de manera eficaz a los individuos que forman la población.

Capítulo 6

Anexos

6.1. Detalles analíticos

6.1.1. Distribución estacionaria

Se sabe que la distribución $\{p_k, k = 0, 1, \dots, N\}$ viene dada por

$$p_0 = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^N \frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i}},$$
$$p_k = p_0 \frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{k-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_k} \quad \text{para } k = 1, 2, \dots, N$$

donde en este caso $\lambda_i = (N - i) \left(\frac{\beta}{N} i + \xi \right)$ y $\mu_i = \gamma i$.

Vamos a sustituir los valores en las ecuaciones para ver cómo quedarían. Para ello, vamos a comenzar desarrollando $\frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i}$.

$$\frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i} = \frac{\prod_{m=0}^{i-1} (N - m) \left(\frac{\beta}{N} m + \xi \right)}{\prod_{k=1}^i \gamma k}$$

Es fácil ver que $\prod_{k=1}^i \gamma k = \gamma^i i!$, luego la expresión quedaría:

$$\frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i} = \frac{\prod_{m=0}^{i-1} (N - m) \left(\frac{\beta}{N} m + \xi \right)}{\gamma^i i!}$$

Ahora vamos a analizar el producto del numerador, tenemos que desde $m = 0$ hasta $m = i - 1$ vamos a ir multiplicando $(N - m) \left(\frac{\beta}{N} m + \xi \right)$, si tomamos solo $(N - m)$, tendríamos el siguiente producto: $N(N - 1) \dots (N - (i - 1))$. Si nos fijamos, esto es lo mismo que $\frac{N!}{(N-i)!}$. Este término saldría fuera del producto del numerador y obtendríamos:

$$\frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i} = \frac{\frac{N!}{(N-i)!} \prod_{m=0}^{i-1} \left(\frac{\beta}{N} m + \xi \right)}{\gamma^i i!}$$

Dado que $\frac{N!}{(N-i)! i!} = \binom{N}{i}$, finalmente la expresión nos queda:

$$\frac{\lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{i-1}}{\mu_1 \mu_2 \dots \mu_i} = \frac{1}{\gamma^i} \binom{N}{i} \prod_{m=0}^{i-1} \left(\frac{\beta}{N} m + \xi \right)$$

Sustituyendo el valor de esta expresión en las ecuaciones de p_0 y p_k se obtienen las ecuaciones (3.2) y (3.3).

6.1.2. Función de masa de R_{e0} cuando tomamos $v_0=0$

Vamos a ver como van quedando las ecuaciones y de esta manera ver si encontramos un patrón que se siga a medida que aumentamos el número k .

- $k = 0$:
 $Q_0 x_0^0 = -\gamma \mathbb{U}_{\tilde{\mathbf{x}}(v)} \Rightarrow x_0^0 = -\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathbf{x}}(v)}$
- $k = 1$:
 $Q_0 x_0^1 = -\tilde{Q}_0 x_0^0 \Rightarrow x_0^1 = Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0)(-\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathbf{x}}(v)})$
- $k = 2$:
 $Q_0 x_0^2 = -\tilde{Q}_0 x_0^1 \Rightarrow x_0^2 = Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0)Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0)(-\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathbf{x}}(v)}) =$
 $= [Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0)]^2(-\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathbf{x}}(v)})$

Se puede observar que parece que se sigue un patrón, cuando pasemos a la siguiente k , lo único que va a cambiar con respecto al x_0^k anterior es que se añade un bloque más de $Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0)$. Por lo tanto, para $k = N - 1$ se tiene

- $k = N - 1$:
 $Q_0 x_0^{N-1} = -\tilde{Q}_0 x_0^{N-2} \Rightarrow x_0^{N-1} = [Q_0^{-1}(-\tilde{Q}_0)]^{N-1}(-\gamma Q_0^{-1} \mathbb{U}_{\tilde{\mathbf{x}}(v)})$

6.1.3. Función de masa de R_p cuando tomamos $v_0=0$

Veamos si para R_p podemos obtener también una expresión explícita observando si existe algún patrón a medida que aumentamos el valor de k . Lo que queremos es encontrar una expresión para $P(Z = k|v_0=0, i=i_0) = Z_{0,i_0}^k$.

- $k = 0$:
 Notese que, para este caso, $i_0 \in \{1, 2, \dots, N\}$.
 Si $i_0 = N$ la probabilidad $Z_{0,i_0}^0 = 1$, ya que, si toda la población está infectada, no se puede contagiar a nadie más. Si $i_0 = 1, 2, \dots, N - 1$ la expresión (3.7) no varía, por lo tanto tenemos que

$$Z_{0,i_0}^0 = \begin{cases} 1, & \text{si } i_0 = N, \\ \frac{\gamma i_0}{q(0,i_0)}, & \text{si } i_0 = 1, 2, \dots, N - 1. \end{cases}$$

- $k = 1$:
 La expresión (3.8) queda $Z_{0,i_0}^1 = \frac{(N - i_0) \left(\frac{\beta}{N} i_0 + \xi \right)}{q(0,i_0)} Z_{0,i_0+1}^0$,

donde $i_0 \in \{1, 2, \dots, N - 1\}$.

Como hicimos en el caso $k = 0$, vamos a ver como queda cuando $i_0 = N - 1$ y cuando $i_0 = 1, 2, \dots, N - 2$.

Si $i_0 = N - 1$ tenemos que

$$Z_{0,N-1}^1 = \frac{(N - (N - 1)) \left(\frac{\beta}{N}(N - 1) + \xi \right)}{q_{(0,N-1)}} Z_{0,N}^0 = \frac{\left(\frac{\beta}{N}(N - 1) + \xi \right)}{q_{(0,N-1)}} Z_{0,N}^0$$

Si $i_0 = 1, 2, \dots, N$, se obtiene la expresión sustituyendo en Z_{0,i_0}^1 el valor de Z_{0,i_0}^0 que hemos obtenido en el paso anterior. Por lo tanto, la expresión explícita que obtenemos para $k = 1$ es

$$Z_{0,i_0}^1 = \begin{cases} \frac{\left(\frac{\beta}{N}(N - 1) + \xi \right)}{q_{(0,N-1)}}, & \text{si } i_0 = N - 1, \\ \frac{(N - i_0) \left(\frac{\beta}{N}i_0 + \xi \right) \gamma(i_0 + 1)}{q_{(0,i_0)} q_{(0,i_0+1)}}, & \text{si } i_0 = 1, 2, \dots, N - 2. \end{cases}$$

■ $k = 2$:

La expresión (3.8) queda $Z_{0,i_0}^2 = \frac{(N - i_0) \left(\frac{\beta}{N}i_0 + \xi \right)}{q_{(0,i_0)}} Z_{0,i_0+1}^1$,

donde $i_0 \in \{1, 2, \dots, N - 2\}$.

Siguiendo los pasos de $k=1$ obtenemos

$$Z_{0,i_0}^2 = \begin{cases} 2 \frac{\left(\frac{\beta}{N}(N - 2) + \xi \right) \left(\frac{\beta}{N}(N - 1) + \xi \right)}{q_{(0,N-2)} q_{(0,N-1)}}, & \text{si } i_0 = N - 2, \\ \frac{(N - i_0) \left(\frac{\beta}{N}i_0 + \xi \right) (N - (i_0 + 1)) \left(\frac{\beta}{N}(i_0 + 1) + \xi \right) \gamma(i_0 + 2)}{q_{(0,i_0)} q_{(0,i_0+1)} q_{(0,i_0+2)}}, & \text{si } i_0 = 1, 2, \dots, N - 3. \end{cases}$$

Iterando el proceso, para k en general se obtiene

$$Z_{0,i_0}^k = \begin{cases} \prod_{m=1}^k m \frac{\left(\frac{\beta}{N}(N - m) + \xi \right)}{q_{(0,N-m)}}, & \text{si } i_0 = N - k, \\ \frac{\gamma(i_0 + k)}{q_{(0,i_0+k)}} \prod_{l=0}^{k-1} \frac{(N - (i_0 + l)) \left(\frac{\beta}{N}(i_0 + l) + \xi \right)}{q_{(0,i_0+l)}}, & \text{si } i_0 = 1, 2, \dots, N - k - 1. \end{cases}$$

6.2. Códigos de programación en R

Estos programas se han utilizado para resolver los ejemplos dados en el Capítulo 4.

El primero de ellos simula la evolución de la población según el número inicial de vacunados e infectados.

Código 1: Simulación de las trayectorias del modelo.

```
#Parametros
Np <- 100
beta <- 6 #tasa interaccion
gam <- 1 #tasa de recuperacion
xi <- 0.05 #tasa de infeccion externa
i0 <- 1
```

```

q <- 0.1 #probabilidad de fallo de vacuna
v0 <- 90

s0=Np-(v0+i0)
Nmax<-200 #n maximo de pasos en una trayectoria de simulacion
su<-numeric(Nmax)
inf<-numeric(Nmax)
vac<-numeric(Nmax)
tev<-numeric(Nmax)

set.seed(100000)

#paso inicial
st<-1

su[1]=s0
inf[1]=i0
vac[1]=v0
tev[1]=0.0
#check s+i+v=Np
if (su[st]+inf[st]+vac[st]==Np){
print("ok sum")
} else{
print("wrong")
}
repeat {
#tasas qis=infec de un suscep, qiv= infec de vacunado
#qre=recuperacion de inf
qis=su[st]*(xi+(beta*inf[st]/Np))
qiv=q*vac[st]*(xi+(beta*inf[st]/Np))
qre=inf[st]*gam
qtot=qis+qiv+qre
#simulamos el instante del evento y el tipo de evento
ut<-runif(1)
tev[st+1]=tev[st]-log(ut)/qtot

u<-runif(1)
if (u <qis/qtot){
#print("infecc de suscep")
su[st +1]=su[st]-1
inf[st +1]=inf[st]+1
vac[st +1]=vac[st]
}else if (u<(qis+qiv)/qtot){
#print("infecc de vacunado")
su[st +1]=su[st]

```



```

inf[st +1]=inf[st]+1
vac[st +1]=vac[st]-1

}else {
#print("infect recuperado")
su[st +1]=su[st]+1
inf[st +1]=inf[st]-1
vac[st +1]=vac[st]
}
if (su[st +1]+inf[st +1]+vac[st +1]==Np){
#print("ok sum")
} else{
print("wrong")
}
st=st+1
if (st>Nmax){
break
}
}
tev
su
inf
vac
#Graficos
plot(tev,su,type="l",col="blue",xlab="tiempo",ylab="individuos",
ylim=c(0,Np), lwd=2.5)
par(new="TRUE")
plot(tev,inf,type="l",col="red",xlab="",ylab="", lwd=2.5,
ylim=c(0,Np),axes="FALSE")
par(new="TRUE")
plot(tev,vac,type="l",col="green",xlab="",ylab="", lwd=2.5,
ylim=c(0,Np),axes="FALSE")
#legend
legend("topleft",c("sus","inf","vac"),cex=0.8,col=c("blue","red","green"),
lty=c(1,1,1),lwd=c(2.5,2.5,2.5))

```

El programa siguiente se ha utilizado para obtener la función de masa de R_p y la esperanza de esta variable aleatoria.

Código 2: Caracterización probabilística de R_p .

```

#Definimos los parametros
N<-25;
beta<-1;
gamma<- 1;
xi<-0.05;
q<-0.1;
v0 <- 19

```

```

i <- 1
#creamos una funcion para calcular q_vi
Qvi <- function(v,i){
  if (i>N-v) res<-0
  else res <- q*v*((beta/N)*i+xi) + (N-v-i)*((beta/N)*i+xi) + gamma*i
  return(res)}
#creamos una funcion para calcular la funcion de masa de Rp
Z <- function(v,i,k){
  if (i>N-v) return ("Hay mas infectados que los que podria haber")
  else if (k==0) {
    return(gamma*i/Qvi(v,i))
  }
  else
    return ((q*v*((beta/N)*i+xi)*Z(v-1,i+1,k-1))/Qvi(v,i)+((N-v-i)*
      (beta*i/N+xi)*Z(v,i+1,k-1))/Qvi(v,i))
  }
#vector con la funcion de masa de Rp con k en [0,N-1] y esperanza de Rp
k <- N-i
vectorZ <- c()
for (s in c(0:k)){
  vectorZ[s+1] <- Z(v0,i,s)
}
plot(vectorZ)
sum(vectorZ)
esp <- function(v){
  sum <- 0
  for (m in c(1:length(v))){
    sum <- sum + (m-1)*v[m]
  }
  return (sum)
}
esp(vectorZ)

```

Bibliografía

- [1] Allen LJS. Mathematical epidemiology: An introduction to Stochastic Epidemic Models. 2nd. ed. Luddbok, Texas. Springer. 2008.
- [2] Stone P, Wilkinson-Herbots H, Isham V. A stochastic model for head lice infections. Theoretical Population Biology. 2008. 56. 743-763.
- [3] Artalejo JR, López-Herrero MJ. On the exact measure of disease spread in stochastic epidemic models. Bulletin of Mathematical Biology. 2013. 75(7). 1031-1050.
- [4] Artalejo JR, López-Herrero MJ. The SIS stochastic epidemic models: a maximum entropy approach. Theoretical Population Biology. 2011. 80(4). 256-264.
- [5] Nasel I. The quasi-stationary distribution of the closed endemic SIS model. Journal of Applied Probability and Advances in Applied Probability. 1996. 28. 895-932.
- [6] Kulkarni VG. Introduction to Modeling and Analysis of Stochastic Systems. Springer-Verlag New York. 2011.
- [7] Wikimedia Commons contributors. Ritmo reproductivo básico. 2016 [citado 13 de junio de 2018]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Ritmoreproductivobasico>
- [8] American Academy of Pediatrics. Historia de las vacunas. 2016 [citado 11 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/Spanish/safety-prevention/immunizations/Paginas/History-of-Immunizations.aspx>.
- [9] Asociación de Enfermería Comunitaria. Historia de las vacunas. 2017 [citado el 11 de junio de 2018]. Disponible en: <http://proyectoavatar.enfermeriacomunitaria.org/vacunas/historia-de-las-vacunas>.
- [10] Webconsultas: Revista de salud y bienestar. Difteria. 2017 [citado el 5 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/difteria/prevencion-de-la-difteria>.

-
- [11] La Vanguardia. Yemen registra ya casi 500 casos de difteria, según la OMS. 2018 [citado el 14 de julio de 2018]. Disponible en:
<https://www.lavanguardia.com/internacional/20180105/434078357519/yemen-registra-ya-casi-500-casos-de-difteria-segun-la-oms.html>.
- [12] El Nacional. OPS alertó sobre los brotes de difteria en Venezuela. 2018 [citado el 14 de julio de 2018]. Disponible en:
<http://www.el-nacional.com/noticias/salud>.
- [13] ACNUR. Un brote de difteria amenaza a los rohingyas en Bangladesh. 2018 [citado el 14 de julio de 2018]. Disponible en:
<https://eacnur.org/es/actualidad/noticias/emergencias/un-brote-de-difteria-amenaza-los-rohingyas-en-bangladesh>